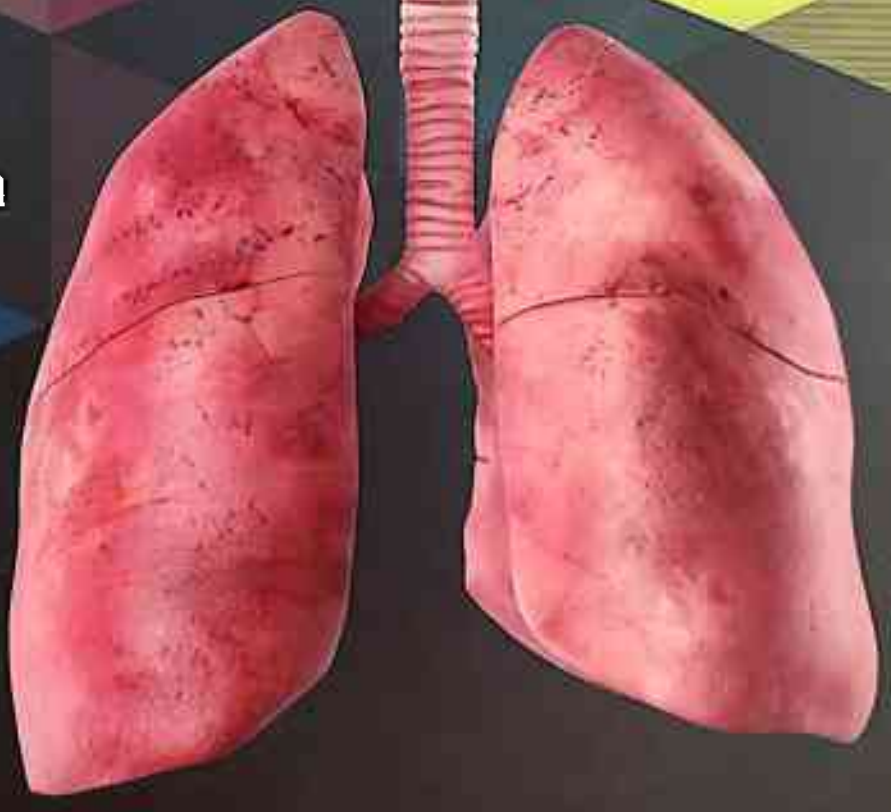
HARRISON

PNEUMOLOGIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ

Ediția a II-a



JOSEPH LOSCALZO

Scanned with OKEN Scanner

HARRISON PNEUMOLOGIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ

Scanned with OKEN Scanner

După Harrison's Principles of Internal Medicine, ediția a 18-a

Editori

DAN L. LONGO, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital; Deputy Editor, New England Journal of Medicine, Boston, Massachusetts

ANTHONY S. FAUCI, MD

Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

DENNIS L. KASPER, MD

William Ellery Channing Professor of Medicine, Professor of Microbiology and Molecular Genetics, Harvard Medical School; Director, Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

STEPHEN L. HAUSER, MD

Robert A. Fishman Distinguished Professor and Chairman, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California

J. LARRY JAMESON, MD, PHD

Robert G. Dunlop Professor of Medicine; Dean, University of Pennsylvania School of Medicine; Executive Vice-President of the University of Pennsylvania for the Health System, Philadelphia, Pennsylvania

JOSEPH LOSCALZO, MD, PHD

Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine; Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Scanned with OKEN Scanner

HARRISON

PNEUMOLOGIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ

Ediția a II-a

Scanned with OKEN Scanner

Tehnoredactare: Liviu Stoica
Corectură: Liliana Urian
Design copertă: Andra Penescu

HARRISON'S PULMONARY AND CRITICAL CARE MEDICINE, SECOND EDITION
Joseph Loscalzo
Copyright © 2013 by McGraw-Hill Education. All right reserved.

HARRISON. PNEUMOLOGIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ
Joseph Loscalzo
Copyright © 2017 Editura **ALL**
Toate drepturile rezervate.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
LOSCALZO, JOSEPH
Harrison pneumologie și terapie intensivă / Joseph Loscalzo; trad.: Cristina Georgiana Solomon. –
București: Editura ALL, 2017
Index
ISBN 978-606-587-350-6

I. Solomon, Cristina Georgiana (trad.)

616.24
616-08-039.6

Grupul Editorial **ALL**:
Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,
sector 6, cod 060512 – București
Tel.: 021 402 26 00
Fax: 021 402 26 10
www.all.ro

Editura **ALL** face parte din **Grupul Editorial ALL**.

/editura.all
allcafe.ro

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Colaboratori vii

Prefață xi

Prefață la ediția în limba română xiii

SECȚIUNEA I
DIAGNOSTICUL TULBURĂRILOR RESPIRATORII

1 Abordarea pacientului cu afecțiune a sistemului respirator 2
Patricia Kritek, Augustine Choi

2 Dispneea 7
Richard M. Schwartzstein

3 Tusea și hemoptizia 14
Patricia Kritek, Christopher Fanta

4 Hipoxia și cianoza 21
Joseph Loscalzo

5 Perturbările funcției respiratorii 26
Edward T. Naureckas, Julian Solway

6 Proceduri diagnostice în bolile respiratorii 36
Anne L. Fuhlbrigge, Augustine M. K. Choi

7 Atlas de imagistică toracică 45
Patricia Kritek, John J. Reilly, Jr.

SECȚIUNEA A II-A
BOLILE SISTEMULUI RESPIRATOR

8 Astmul 66
Peter J. Barnes

9 Pneumonita de hipersensibilitate și infiltratele pulmonare cu eozinofilie 85
Alicia K. Gerke, Gary W. Hunninghake

10 Boli pulmonare ocupaționale și legate de mediu 93
John R. Balmes, Frank E. Speizer

11 Pneumonia 105
Lionel A. Mandell, Richard Wunderink

12 Tuberculoza 121
Mario C. Raviglione, Richard J. O'Brien

13 Gripa 147
Raphael Dolin

14 Infecții respiratorii virale comune 157
Raphael Dolin

15 Infecțiile cu *Pneumocystis* 168
A. George Smulian, Peter D. Walzer

16 Bronșiectazia și abcesul pulmonar 172
Rebecca M. Baron, John G. Bartlett

17 Fibroza chistică 179
Richard C. Boucher

18 Boala pulmonară obstructivă cronică 185
John J. Reilly, Jr., Edwin K. Silverman, Steven D. Shapiro

19 Bolile pulmonare interstițiale 197
Talmadge E. King, Jr.

20 Tromboza venoasă profundă și tromboembolismul pulmonar 211
Samuel Z. Goldhaber

21 Afecțiuni ale pleurei și mediastinului 221
Richard W. Light

22 Tulburările ventilației 227
John F. McConville, Julian Solway

23 Apneea de somn 232
Neil J. Douglas

24 Transplantul pulmonar 237
Elbert P. Trulock

SECȚIUNEA A III-A
ABORDAREA GENERALĂ A PACIENTULUI ÎN STARE CRITICĂ

25 Abordarea pacientului în stare critică 244
John P. Kress, Jesse B. Hall

26 Suportul ventilator mecanic 256
Bartolome R. Celli

Scanned with OKEN Scanner

27 Abordarea pacientului cu șoc 263
Ronald V. Maier

SECȚIUNEA A IV-A
AFECȚIUNI ȘI SINDROAME CRITICE FRECVENTE

28 Starea septică severă și șocul septic 276
Robert S. Munford

29 Sindromul de detresă respiratorie acută 288
Bruce D. Levy, Augustine M. K. Choi

30 Șocul cardiogen și edemul pulmonar. 295
Judith S. Hochman, David H. Ingbar

31 Colapsul cardiovascular, stopul respirator și moartea subită de cauză cardiacă. 303
Robert J. Myerburg, Agustin Castellanos

32 Angina instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelarea segmentului ST 313
Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald

33 Infarctul miocardic cu supradenivelarea segmentului ST 321
Elliott M. Antman, Joseph Loscalzo

34 Coma 341
Allan H. Ropper

35 Terapia intensivă neurologică, inclusiv encefalopatia hipoxic-ischemică și hemoragia subarahnoidiană 351
J. Claude Hemphill, III, Wade S. Smith, Daryl R. Gress

SECȚIUNEA A V-A
TULBURĂRI CE COMPLICĂ BOLILE CRITICE ȘI MANAGEMENTUL LOR

36 Dializa în tratamentul insuficienței renale 368
Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow

37 Tulburările hidro-electrolitice 375
David B. Mount

38 Acidoza și alcaloza 400
Thomas D. DuBose, Jr.

39 Tulburările de coagulare 414
Valder R. Arruda, Katherine A. High

40 Tratamentul și profilaxia infecțiilor bacteriene 427
Gordon L. Archer, Ronald E. Polk

41 Chimioterapia antivirală (exclusiv medicamentele antiretrovirale) 450
Lindsey R. Baden, Raphael Dolin

42 Diagnosticul și tratamentul infecțiilor fungice 465
John E. Edwards, Jr.

43 Urgențele oncologice. 469
Rasim Gucalp, Janice Dutcher

Anexă
Examene de laborator de importanță clinică . . . 485
Alexander Kratz, Michael A. Pesce, Robert C. Basner, Andrew J. Einstein

Recapitulare și autoevaluare 511
Charles Wiener, Cynthia D. Brown, Anna R. Hennes

Index 573

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

COLABORATORI

Elliott M. Antman, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital; Boston, Massachusetts [Capitolul 33]

Gordon L. Archer, MD
Professor of Medicine and Microbiology/Immunology; Senior Associate Dean for Research and Research Training, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, Virginia [Capitolul 40]

Valder R. Arruda, MD, PhD
Associate Professor of Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine; Division of Hematology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania [Capitolul 39]

Lindsey R. Baden, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 41]

John R. Balmes, MD
Professor of Medicine, San Francisco General Hospital, San Francisco, California [Capitolul 10]

Peter J. Barnes, DM, DSc, FMedSci, FRS
Head of Respiratory Medicine, Imperial College, London, United Kingdom [Capitolul 8]

Rebecca M. Baron, MD
Assistant Professor, Harvard Medical School; Associate Physician, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 16]

John G. Bartlett, MD
Professor of Medicine and Chief, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland [Capitolul 16]

Robert C. Basner, MD
Professor of Clinical Medicine, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [Anexă]

Richard C. Boucher, MD
Kenan Professor of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine; Director, Cystic Fibrosis/Pulmonary Reseach and Treatment Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina [Capitolul 17]

Eugene Braunwald, MD, MA (Hon), ScD (Hon) FRCP
Distinguished Hersey Professor of Medicine, Harvard Medical School; Founding Chairman, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 32]

Cynthia D. Brown
Assistant Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia [Recapitulare şi autoevaluare]

Christopher P. Cannon, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Investigator, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 32]

Agustin Castellanos, MD
Professor of Medicine, and Director, Clinical Electrophysiology, Division of Cardiology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida [Capitolul 31]

Bartolome R. Celli, MD
Lecturer on Medicine, Harvard Medical School; Staff Physician, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 26]

Glenn M. Chertow, MD, MPH
Norman S. Coplon/Satellite Healthcare Professor of Medicine; Chief, Division of Nephrology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California [Capitolul 36]

Augustine M. K. Choi, MD
Parker B. Francis Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolele 1, 6, 29]

Raphael Dolin, MD
Maxwell Finland Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolele 13, 14, 41]

Neil J. Douglas, MD, MB ChB, DSc, Hon MD, FRCPE
Professor of Respiratory and Sleep Medicine, University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland, United Kingdom [Capitolul 23]

Thomas D. DuBose, Jr., MD, MACP
Tinsley R. Harrison Professor and Chair, Internal Medicine; Professor of Physiology and Pharmacology, Department of Internal Medicine, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina [Capitolul 38]

Janice Dutcher, MD
Department of Oncology, New York Medical College, Montefiore, Bronx, New York [Capitolul 43]

John E. Edwards, Jr,. MD
Chief, Division of Infectious Diseases, Harbor/University of California, Los Angeles (UCLA) Medical Center, Torrance, California; Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California [Capitolul 42]

Andrew J. Einstein, MD, PhD
Assistant Professor of Clinical Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Department of Medicine, Division of Cardiology, Department of Radiology, Columbia University Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, New York, New York [Anexă]

Christopher Fanta, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Member, Pulmonary and Critical Care Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 3]

Anne L. Fuhlbrigge, MD, MS
Assistant Professor, Harvard Medical School; Pulmonary and Critical Care Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 6]

Alicia K. Gerke, MD
Associate, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Iowa, Iowa City, Iowa [Capitolul 9]

Samuel Z. Goldhaber, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Venous Thromboembolism Research Group, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 20]

Daryl R. Gress, MD, FAAN, FCCM
Professor of Neurocritical Care and Stroke; Professor of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [Capitolul 35]

Rasim Gucalp, MD
Professor of Clinical Medicine, Albert Einstein College of Medicine; Associate Chairman for Educational Programs, Department of Oncology; Director, Hematology/Oncology Fellowship, Montefiore Medical Center, Bronx, New York [Capitolul 43]

Jesse B. Hall, MD, FCCP
Professor of Medicine, Anesthesia and Critical Care; Chief, Section of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [Capitolul 25]

Anna R. Hemnes
Assistant Professor, Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [Recapitulare şi autoevaluare]

J. Claude Hemphill, III, MD, MAS
Professor of Clinical Neurology and Neurological Surgery, Department of Neurology, University of California, San Francisco; Director of Neurocritical Care, San Francisco General Hospital, San Francisco, California [Capitolul 35]

Katherine A. High, MD
Investigator, Howard Hughes Medical Institute; William H. Bennett Professor of Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine; Director, Center for Cellular and Molecular Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania [Capitolul 39]

Judith S. Hochman, MD
Harold Snyder Family Professor of Cardiology; Clinical Chief, Leon Charney Division of Cardiology; Co-Director, NYU-HHC Clinical and Translational Science Institute; Director, Cardiovascular Clinical Research Center, New York University School of Medicine, New York, New York [Capitolul 30]

Gary W. Hunninghake, MD
Professor, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Iowa, Iowa City, Iowa [Capitolul 9]

David H. Ingbar, MD
Professor of Medicine, Pediatrics, and Physiology; Director, Pulmonary Allergy, Critical Care and Sleep Division, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, Minnesota [Capitolul 30]

Talmadge E. King, Jr., MD
Julius R. Krevans Distinguished Professor in Internal Medicine; Chair, Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California [Capitolul 19]

Alexander Kratz, MD, PhD, MPH
Associate Professor of Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director, Core Laboratory, Columbia University Medical Center, New York, New York [Anexă]

John P. Kress, MD
Associate Professor of Medicine, Section of Pulmonary and Critical Care, University of Chicago, Chicago, Illinois [Capitolul 25]

Patricia Kritek, MD, EdM
Associate Professor, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Washington, Seattle, Washington [Capitolele 1, 3, 7]

Bruce D. Levy, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 29]

Richard W. Light, MD
Professor of Medicine, Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee [Capitolul 21]

Kathleen D. Liu, MD, PhD, MAS
Assistant Professor, Divisions of Nephrology and Critical Care Medicine, Departments of Medicine and Anesthesia, University of California, San Francisco, San Francisco, California [Capitolul 36]

Joseph Loscalzo, MD, PhD
Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine; Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolele 4, 33]

Ronald V. Maier, MD
Jane and Donald D. Trunkey Professor and Vice-Chair, Surgery, University of Washington; Surgeon-in-Chief, Harborview Medical Center, Seattle, Washington [Capitolul 27]

Lionel A. Mandell, MD, FRCP(C), FRCP(LOND)
Professor of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada [Capitolul 11]

John F. McConville, MD
Assistant Professor of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [Capitolul 22]

David B. Mount, MD, FRCPC
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Renal Division, VA Boston Healthcare System; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 37]

Robert S. Munford, MD
Bethesda, Maryland [Capitolul 28]

Robert J. Myerburg, MD
Professor, Departments of Medicine and Physiology, Division of Cardiology; AHA Chair in Cardiovascular Research, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida [Capitolul 31]

Edward T. Naureckas, MD
Associate Professor of Medicine, Section of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [Capitolul 5]

Richard J. O'Brien, MD
Head, Product Evaluation and Demonstration, Foundation for Innovative and New Diagnostics (FIND), Geneva, Switzerland [Capitolul 12]

Michael A. Pesce, PhD
Professor Emeritus of Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Columbia University Medical Center, New York, New York [Anexă]

Scanned with OKEN Scanner

Colaboratori

Ronald E. Polk, PharmD
Professor of Pharmacy and Medicine; Chairman, Department of Pharmacy, School of Pharmacy, Virginia Commonwealth University/ Medical College of Virginia Campus, Richmond, Virginia [Capitolul 40]

Mario C. Raviglione, MD
Director, Stop TB Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland [Capitolul 12]

John J. Reilly, Jr., MD
Executive Vice Chairman; Department of Medicine; Professor of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania [Capitolele 7, 18]

Allan H. Ropper, MD
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Executive Vice Chair of Neurology, Raymond D. Adams Distinguished Clinician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 34]

Richard M. Schwartzstein, MD
Ellen and Melvin Gordon Professor of Medicine and Medical Education; Associate Chief, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [Capitolul 1]

Steven D. Shapiro, MD
Jack D. Myers Professor and Chair, Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania [Capitolul 18]

Edwin K. Silverman, MD, PhD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Channing Laboratory, Pulmonary and Critical Care Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 18]

Wade S. Smith, MD, PhD
Professor of Neurology, Daryl R. Gress Endowed Chair of Neurocritical Care and Stroke; Director, University of California, San Francisco Neurovascular Service, San Francisco, San Francisco, California [Capitolul 35]

A. George Smulian, MBBCh
Associate Professor of Medicine, University of Cincinnati College of Medicine; Chief, Infectious Disease Section, Cincinnati VA Medical Center, Cincinnati, Ohio [Capitolul 15]

Julian Solway, MD
Walter L. Palmer Distinguished Service Professor of Medicine and Pediatrics; Associate Dean for Translational Medicine, Biological Sciences Division; Vice Chair for Research, Department of Medicine; Chair, Committee on Molecular Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [Capitolele 5, 22]

Frank E. Speizer, MD
E. H. Kass Distinguished Professor of Medicine, Channing Laboratory, Harvard Medical School; Professor of Environmental Science, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts [Capitolul 10]

Elbert P. Trulock, MD
Rosemary and J. Jerome Flance Professor in Pulmonary Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri [Capitolul 24]

Peter D. Walzer, MD, MSc
Professor of Medicine, University of Cincinnati College of Medicine; Associate Chief of Staff for Research, Cincinnati VA Medical Center, Cincinnati, Ohio [Capitolul 15]

Charles M. Wiener, MD
Dean/CEO Perdana University Graduate School of Medicine, Selangor, Malaysia; Professor of Medicine and Physiology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [Recapitulare şi autoevaluare]

Richard Wunderink, MD
Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [Capitolul 11]

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Harrison – Principiile Medicinei Interne constituie o sursă de informații respectabilă de mai bine de 60 de ani. De-a lungul timpului, manualul tradițional a evoluat pentru a veni în întâmpinarea nevoilor interniștilor, medicilor de familie, asistenților medicali și ale altor furnizori de servicii medicale. Lista în continuă creștere a produselor *Harrison* include acum *Harrison* pentru iPad, *Harrison – Manual de medicină* și *Harrison Online*. Această carte, *Harrison – Pneumologie și Terapie intensivă*, aflată la a doua ediție, reprezintă o compilație de capitole despre afecțiunile și tulburările respiratorii, abordarea generală a pacientului în stare critică, afecțiuni și sindroame acute frecvente și tulburări care complică bolile critice, precum și tratamentul lor.

Cititorii noștri observă constant rafinamentul materialelor din secțiunile de specialitate ale cărților *Harrison*. Scopul nostru a fost aducerea informației într-o formă mai compactă și mai ușor utilizabilă de cititori. Deoarece subiectele sunt mai concentrate, a fost posibil să extindem prezentarea materialului prin augmentarea textului și a tabelelor. Am inclus, de asemenea, secțiunea „Recapitulare și autoevaluare", cu întrebări și răspunsuri care îndeamnă la reflecție și oferă elemente suplimentare de învățare.

Bolile pulmonare contribuie major la morbiditate și mortalitate în populația generală. Deși progresele realizate în diagnosticul și tratamentul multor afecțiuni pulmonare au ameliorat viețile pacienților, acest boli complexe continuă să afecteze un segment mare din populația globală. Impactul fumatului nu poate fi subestimat în acest sens, având în vedere creșterea prevalenței consumului de tutun în țările în curs de dezvoltare. Pneumologia are, prin urmare, importanță globală deosebită în domeniul medicinei interne.

Pneumologia este o subspecialitate în dezvoltare și include un număr de domenii ale patologiei, inclusiv bolile căilor aeriene reactive, boala pulmonară obstructivă cronică, afecțiunile pulmonare legate de mediu și bolile pulmonare interstițiale. Mai mult, pneumologia este legată de domeniul terapiei intensive, ambele făcând parte – din punct de vedere cognitiv și ca ramuri standard – din programele de pregătire în domeniul pulmonar în cele mai multe instituții. Acumularea cunoștințelor în terapia intensivă se extinde mult dincolo de sistemul respirator, bineînțeles, și include arii selectate din cardiologie, boli infecțioase, nefrologie și hematologie. Dată fiind complexitatea acestor discipline și rolul crucial al internistului în conducerea managementului pacienților cu boli pulmonare cronice și în ajutarea ghidării managementului pacienților din unitățile de terapie intensivă, cunoașterea acestei discipline este esențială pentru competența în domeniul medicinei interne.

Bazele științifice ale multor tulburări pulmonare și ale terapiei intensive se extind rapid. Abordările diagnostice și terapeutice noi, precum și strategiile de evaluare a prognosticului populează frecvent literatura publicată. Actualizarea cunoștințelor în aceste domenii în evoluție este, prin urmare, esențială pentru îngrijirea optimă a pacienților cu boli pulmonare și afecțiuni critice.

Din perspectiva importanței pneumologiei și a terapiei intensive pentru domeniul medicinei interne și a vitezei de evoluție a fundamentelor științifice ale disciplinei, această secțiune s-a dezvoltat. Scopul acestei cărți este să le ofere cititorilor o vedere de ansamblu asupra domeniilor pneumologici și terapiei intensive. De aceea, cuprinde capitolele cheie de pneumologie și de terapie intensivă din *Harrison – Principiile Medicinei Interne*, ediția 18, realizate de experți de frunte din domeniu. Această carte nu este destinată doar medicilor în formare, ci și studenților medicinești, clinicienilor practicieni și altor profesioniști din asistența medicală care caută să-și actualizeze cunoștințele din acest domeniu ce avansează rapid. Editorii cred că această carte va îmbunătăți informațiile cititorului cu privire la aceste discipline, subliniind deopotrivă importanța lor în domeniul medicinii interne.

Prima secțiune a cărții, „Diagnosticul tulburărilor respiratorii" oferă o vedere generală a sistemelor, începând cu abordarea pacientului cu afecțiune a sistemului respirator. Integrarea fiziopatologiei cu managementul clinic este o caracteristică distinctivă pentru *Harrison* și poate fi descoperită în fiecare capitol al volumului. Cartea este împărțită în cinci secțiuni principale, ce reflectă scopul pneumologiei și al terapiei intensive: (I) Diagnosticul tulburărilor respiratorii; (II) Afecțiuni ale sistemului respirator; (III) Abordarea generală a pacientului în stare critică; (IV) Afecțiuni și sindroame critice frecvente și (V) Tulburări care complică bolile critice și managementul lor.

Accesul nostru la informații prin intermediul revistelor și a bazelor de date de pe Internet este remarcabil de eficient. Deși aceste surse de informații sunt neprețuite, volumul descurajator de informații creează chiar o nevoie mai mare de sintetizare, realizată de experții în domeniu. Astfel, pregătirea acestor capitole este un meșteșug special care necesită abilitatea de a distila informațiile esențiale de bază de cunoștințele în continuă expansiune. Editorii sunt îndatorați autorilor noștri, un grup de autorități recunoscute pe plan internațional, maeștri în furnizarea unei viziuni cuprinzătoare, în același timp capabili să concentreze un subiect într-un capitol concis și interesant. Mulțumim colegilor noștri de la McGraw-Hill. Jim Shanahan este un campion pentru *Harrison*, iar aceste cărți au fost impecabil produse de Kim Davis. Sperăm că veți considera această carte utilă în eforturile dumneavoastră de a învăța continuu, spre binele propriilor pacienți.

Dr. Joseph Loscalzo

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ LA EDIȚIA ÎN LIMBA ROMÂNĂ

Harrison – Principiile Medicinei Interne este un manual care a depășit șase decenii de existență. A fost o carte ce avea căutare atât în perioada comunistă, cât și după. Îmi aduc aminte că a fost îndrumarul medical pe care mi-l doream în anii de stagiatură și de secundariat, dar care era un cadou prea scump la vremea aceea. Era în era comunistă o carte la care tânjeau toți cei care doreau să aibă o altă deschidere spre medicina „capitalistă" modernă. De-a lungul anilor, edițiile s-au tot reînnoit și manualul și-a păstrat tinerețea. În același timp, s-a modernizat și și-a diversificat oferta, mergând de la varianta pentru I-Pad la cea *online*. Și cititorii sunt altfel abordați acum. Dacă la început exista o deschidere prin informațiile incluse în acest manual spre interniști, medici de familie, studenți, asistenți medicali, în prezent edițiile devin din ce în ce mai specifice, vizând diferite specialități. Astfel, aflată la a doua ediție, *Harrison – Pneumologie și Terapie intensivă* merge pe o altă linie, combinând abordări despre afecțiuni acute sau cronice din grupul bolilor respiratorii cu intervenții care țin de terapia intensivă. De fapt, există o actualizare a cunoștințelor, lucru din ce în ce mai important pentru formarea unui pneumolog complet care trebuie să se familiarizeze și cu evoluțiile critice ale unor afecțiuni din sfera pneumologiei de urgență. Compactarea informației, concentrarea materialelor a permis și o disciplinare a procesului de învățare, care se face printr-o secțiune originală de „Recapitulare și autoevaluare".

Apariția acestei ediții cu focalizare pe afecțiunile respiratorii apare firesc într-un moment când epidemiologia și consecințele pentru sistem ale acestor boli evoluează într-un sens ascendent, iar tabagismul este primul factor cauzal sau de risc identificabil în multe dintre acestea. Este de fapt o reorientare a colectivului de autori spre problematica pneumologiei, unde spiritul didactic al cărții imprimat de foarte mulți ani poate disciplina gesturile diagnostice și terapeutice ale unor întregi generații de viitori pneumologi. Deschiderea spre terapia intensivă este o altă inițiativă lăudabilă în contextul în care tranziția spital – serviciu de ATI – domiciliu este un parcurs curent al bolnavului respirator. Chiar dacă pledoariile prin capitole sunt pentru motivarea complexității bolilor pulmonare aflate la granița cu alte arii diagnostice și terapeutice din cardiologie, infecțiologie, nefrologie și hematologie, limbajul folosit simplifică drumurile diagnosticianului, indiferent dacă este internist sau pneumolog.

Capitolele-cheie de pneumologie și terapie intensivă sunt susținute de somități din lumea pneumologică precum B. Celli, P. Barnes, R.C. Bouchard etc., ei constituindu-se în garanți pentru un conținut științific acurat. Cele 5 secțiuni: (I) Diagnosticul tulburărilor respiratorii, (II) Afecțiunile sistemului respirator; (III) Abordarea generală a pacientului în stare critică, (IV) Afecțiunile sindroamelor critice frecvente și (V) Tulburările care complică bolile critice și managementul lor sunt bine structurate și actualizate.

Sper ca această carte, deja tradițională în peisajul românesc în limba engleză, să suscite un interes major pentru cititorii săi, în ediția în limba română.

Prof. dr. Florin Mihălțan

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

AVERTISMENT

Medicina este o știință aflată în permanentă schimbare. Pe măsură ce noi lucrări de cercetare și experiențe clinice ne măresc cunoașterea, sunt necesare modificări ale tratamentelor medicamentoase. Autorii și editorii acestei lucrări au verificat sursele considerate de încredere, în eforturile lor de a oferi informații complete și în general în conformitate cu standardele acceptate în momentul publicării. Totuși, având în vedere posibilele erori umane sau modificările conceptelor din știința medicală, nici autorii, nici editorul și nicio altă parte implicată în pregătirea sau publicarea acestei lucrări nu pot garanta în totalitate că informațiile conținute sunt precise sau complete și își declină responsabilitatea pentru orice eroare sau omisiune sau pentru rezultatele obținute din utilizarea informațiilor conținute în această lucrare. Cititorii sunt încurajați să confirme informația conținută aici cu alte surse. De aceea, cititorii sunt sfătuiți să verifice înainte de utilizare prospectul inclus în cutia oricărui medicament, pentru a fi siguri că informația conținută în această lucrare este corectă și nu au fost realizate modificări în ceea ce privește dozele recomandate sau contraindicațiile administrării. Această recomandare este în special importantă în privința medicamentelor noi sau folosite mai puțin.

Întrebările și răspunsurile din secțiunea „Recapitulare și autoevaluare" au fost preluate din Wiener CM, Brown CD, Hemnes AR (ed.). *Harrison's Self-Assessment and Board Review*,18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, ISBN 978-0-07-177195-5.

Pictogramele globale solicită atenție sporită asupra diferențelor esențiale epidemiologice și clinice în practica medicală din întreaga lume.

Pictogramele genetice identifică o problemă medicală cu o relație genetică explicită.

SECȚIUNEA I

DIAGNOSTICUL TULBURĂRILOR RESPIRATORII

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 1

ABORDAREA PACIENTULUI CU AFECȚIUNE A SISTEMULUI RESPIRATOR

Patricia Kritek ■ Augustine Choi

Majoritatea bolilor sistemului respirator se încadrează într-una din cele trei categorii principale: (1) boli pulmonare obstructive; (2) afecțiuni restrictive și (3) anomalii ale vascularizației. Bolile pulmonare obstructive sunt cele mai frecvente și includ în primul rând afecțiuni ale căilor respiratorii, cum ar fi astmul, bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), bronșiectaziile și bronșiolitele. Afecțiunile care determină fiziopatologie restrictivă includ bolile parenchimale pulmonare, anomaliile peretelui toracic și ale pleurei, precum și bolile neuromusculare. Afecțiunile vascularizației pulmonare nu sunt întotdeauna recunoscute și includ embolia pulmonară, hipertensiunea pulmonară și boala venoocluzivă pulmonară. Chiar dacă multe afecțiuni specifice se încadrează în aceste trei categorii principale, atât procesele infecțioase, cât și cele neoplazice pot afecta sistemul respirator și pot determina numeroase modificări patologice, inclusiv obstrucție, restricție și boală pulmonară vasculară (vezi **Tabelul 1-1**).

Majoritatea bolilor respiratorii se manifestă prin schimbul anormal de gaze. Tulburările pot fi, de asemenea, grupate în categorii de anomalii ale schimbului gazos, incluzând afecțiune hipoxemică, hipercarpnică sau combinată. Important de știut, multe boli pulmonare nu manifestă anomalii ale schimbului gazos.

Asemenea evaluării celor mai multor pacienți, abordarea unui pacient cu boală a sistemului respirator începe cu o anamneză amănunțită. O examinare fizică atentă este utilă în clasificarea fiziopatologiei specifice. Mulți pacienți vor fi supuși ulterior testelor funcționale pulmonare, imagisticii toracice, analizelor de sânge și spută, variatelor teste serologice sau microbiologice și procedurilor diagnostice, precum bronhoscopia. Această abordare în manieră etapizată este detaliată ulterior.

ANAMNEZĂ

DISPNEEA ȘI TUSEA

Simptomele cardinale ale bolilor respiratorii sunt dispneea și tusea (Cap. 2 și 3). Dispneea poate avea mai multe cauze, unele din ele nefiind produse predominant de patologia pulmonară. Cuvintele utilizate de pacient pentru a descrie gâfâiala sau dispneea pot sugera anumite etiologii ale acesteia. Pacienții cu boală pulmonară obstructivă se plâng adesea de „apăsare în piept" (constricție toracică) sau „incapacitatea de a trage adânc aer în piept", în timp ce pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă acuză frecvent „sete de aer" sau senzație de sufocare.

Viteza debutului și durata dispneei unui pacient sunt utile în determinarea etiologiei. Dispneea acută este asociată, de obicei, cu modificări fiziologice bruște, cum ar fi edemul laringian, bronhospasmul, infarctul miocardic, embolia pulmonară sau pneumotoraxul. Pacienții cu boală pulmonară subiacentă prezintă, de obicei, dispnee progresivă sau episodică. Pacienții cu BPOC și fibroză pulmonară idiopatică (FPI) prezintă progresia graduală a dispneei la efort, punctată de exacerbări acute ale dispneei. În opoziție, cei mai mulți astmatici au respirație normală în majoritatea timpului și prezintă episoade recurente de dispnee asociate, de obicei, cu factori declanșatori specifici, precum infecțiile tractului respirator superior sau expunerea la alergeni.

Anamneza specifică trebuie concentrată pe factorii care provoacă dispneea, precum și pe orice intervenție care-l ajută pe pacient să o rezolve. Dintre bolile pulmonare obstructive, astmul are cel mai probabil factori declanșatori (triggeri) specifici corelați cu debutul brusc al dispneei, deși acest lucru poate fi valabil și pentru BPOC. Mulți pacienți cu afecțiune pulmonară acuză dispnee la efort. Este utilă precizarea nivelului de activitate fizică ce determină dispnee, deoarece îi oferă medicului dimensiunea gradului de

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 1-1

CATEGORII DE BOLI RESPIRATORII

CATEGORIA	EXEMPLE
Boală pulmonară obstructivă	Astm
	BPOC
	Bronșiectazie
	Bronșiolită
Fiziopatologie restrictivă – boli parenchimatoase	Fibroză pulmonară idiopatică (FPI)
	Azbestoză
	Pneumonie interstițială descuamativă (PID)
	Sarcoidoză
Fiziopatologie restrictivă – slăbiciune neuromusculară	Scleroză laterală amiotrofică (SLA)
	Sindromul Guillain-Barré
Fiziopatologie restrictivă – boală a peretelui toracic/ pleurală	Cifoscolioză
	Spondilită anchilozantă
	Revărsat pleural cronic
Boli vasculare pulmonare	Embolie pulmonară
	Hipertensiune arterială pulmonară (HAP)
Neoplazice	Carcinom bronhogenic (cu și fără celule mici)
	Boală metastatică
Boli infecțioase	Pneumonie
	Bronșită
	Traheită

Abreviere: BPOC, bronhopneumopatie obstructivă cronică.

dizabilitate a pacientului. Mulți pacienți își adaptează nivelul de activitate pentru a se obișnui cu limitarea progresivă. Din acest motiv este important, în special la pacienții în vârstă, să descrie activitățile în care aceștia se implică și modul cum s-au modificat ele în timp. Dispneea de efort este adeseori un semn precoce al unei boli pulmonare sau cardiace subiacente și justifică o evaluare temeinică.

Tusea este celălalt simptom obișnuit de prezentare care, de obicei, indică afectarea sistemului respirator. Clinicianul ar trebui să chestioneze pacientul despre durata tusei, dacă este uscată sau productivă și dacă este indusă de anumiți triggeri specifici. Tusea acută productivă cu flegmă este adesea un simptom al infecției sistemului respirator, ce include procese care afectează căile aeriene superioare (ex. sinuzită, traheită), precum și căile aeriene inferioare (ex. bronșită, bronșiectazii) și parenchimul pulmonar (ex. pneumonie). Trebuie determinate atât cantitatea, cât și calitatea sputei, inclusiv dacă aceasta prezintă urme de sânge sau este franc sangvinolentă. Hemoptizia necesită o evaluare separată, așa cum e detaliată în Capitolul 3.

Tusea cronică (definită ca fiind persistentă peste 8 săptămâni) este frecvent asociată cu bolile pulmonare obstructive, în special cu astmul și bronșita cronică, dar și cu bolile „nerespiratorii", precum refluxul gastroesofagian (RGE) și picurarea postnazală. Bolile difuze ale parenchimului pulmonar, inclusiv fibroza pulmonară idiopatică, se însoțesc frecvent de tuse persistentă, neproductivă. Ca și dispneea, nu toate cauzele de tuse au origine respiratorie, și evaluarea trebuie să aibă în vedere un diagnostic diferențial cuprinzător, ce include afecțiuni cardiace și gastrointestinale, precum și cauze psihogene.

SIMPTOME SUPLIMENTARE

Pacienții cu afecțiune respiratorie pot acuza wheezing, care este sugestiv pentru o boală a căilor respiratorii, în special astm. Hemoptizia, care trebuie diferențiată de epistaxis sau hematemeză, poate fi un simptom al unei varietăți de boli pulmonare, inclusiv infecții ale tractului respirator, carcinom bronhogenic și embolie pulmonară. Durerea sau disconfortul toracic este considerat adesea de origine respiratorie. Cum parenchimul pulmonar nu este inervat de fibre pentru durere, durerea toracică din afecțiunile respiratorii apare, de obicei, fie în boli ale pleurei parietale (ex. pneumotorax), fie în boli vasculare pulmonare (ex. hipertensiune pulmonară). Deoarece multe boli pulmonare pot determina suprasolicitare a cordului drept, pacienții pot prezenta și simptome de cord pulmonar, cum ar fi balonare sau distensie abdominală și edem pedal.

ANAMNEZĂ SUPLIMENTARĂ

Informațiile riguroase privind condițiile de viață și muncă constituie o componentă esențială a evaluării pacienților cu afecțiune respiratorie. Toți pacienții trebuie chestionați cu privire la fumatul țigărilor, actual sau în antecedente, având în vedere că această expunere este asociată cu multe boli ale sistemului respirator, cele mai importante fiind BPOC și cancerul bronhopulmonar, dar și cu o varietate de boli difuze ale parenchimului pulmonar (ex: pneumonita interstițială descuamativă [PID] sau histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans). Pentru cele mai multe tulburări, durata și intensitatea expunerii la fumul de țigară crește riscul bolii. Există numeroase dovezi că fumatul pasiv reprezintă, de asemenea, un factor de risc pentru patologia tractului respirator; din acest motiv, pacienții trebuie întrebați dacă părinții, soții sau colegii de locuință fumează. Devine mai puțin obișnuit ca pacienții să fie expuși fumului de țigară la locul de muncă, dar, la persoanele în vârstă, anamneza ocupațională trebuie să includă potențialul de expunere intensă la fumul de țigară (ex. însoțitorii de zbor care au profesat înaintea interzicerii fumatului în avioane).

Trebuie analizată posibila expunere prin inhalare, inclusiv cea de la locul de muncă (ex. azbest, fumul de lemn) și în timpul activităților din timpul liber (ex. excrementele de porumbel de la păsările de companie, vaporii de vopsea) (Cap. 10). Călătoriile predispun la anumite infecții ale tractului respirator, cel mai notabil fiind riscul de tuberculoză.

Trebuie analizată expunerea potențială la fungi din regiuni geografice sau climate specifice (ex. *Histoplasma capsulatum*).

Simptomele asociate de febră și frisoane trebuie să ridice suspiciunea unei etiologii infecțioase, deopotrivă pulmonară și sistemică. Anumite boli sistemice, de obicei reumatologice sau autoimune, se însoțesc de manifestări ale tractului respirator. Trecerea în revistă a sistemelor trebuie să includă evaluarea simptomelor care sugerează o boală reumatologică nediagnosticată. Acestea pot include dureri sau tumefacții articulare, erupții cutanate, ochi uscați, cavitate orală uscată sau simptome constituționale. În plus, carcinoamele dintr-o varietate de surse primare metastazează de obicei în plămâni și determină simptome respiratorii. În sfârșit, tratamentele altor afecțiuni, inclusiv radioterapia și medicația, pot avea ca rezultat afecțiuni ale toracelui.

EXAMEN FIZIC

Suspiciunea clinicianului pentru boli respiratorii începe, de cele mai multe ori, de la semnele vitale ale pacientului. Frecvența respiratorie este, de obicei, informativă, chiar dacă e crescută (tahipnee) sau scăzută (hipopnee). În plus, trebuie măsurată puls-oximetria, având în vedere că mulți pacienți cu boală respiratorie prezintă hipoxemie, fie la repaus, fie la efort.

Simpla observație a pacientului furnizează informații. Pacienții cu boli respiratorii pot fi extenuați, deseori folosind musculatura respiratorie accesorie pentru respirație. Cifoscolioza severă poate avea ca rezultat fiziopatologie restrictivă. Incapacitatea de a duce o propoziție până la capăt în conversație este, în general, un semn de insuficiență severă și ar trebui să determine o evaluare de urgență a pacientului.

AUSCULTAȚIA

Majoritatea manifestărilor unei boli respiratorii se asociază cu anomalii la examinarea toracelui. Respirația șuierătoare (wheezingul) sugerează obstrucția căilor aeriene și reprezintă frecvent o manifestare a astmului. Edemul peribronșic în cazul insuficienței cardiace congestive, adesea menționat ca „astm cardiac", poate determina, de asemenea, șuierături difuze, ca orice alt proces ce cauzează îngustarea căilor aeriene mici. Din acest motiv, clinicienii trebuie să aibă grijă, să nu atribuie orice wheezing astmului.

Ronhusurile sau ralurile ronflante constituie o manifestare a obstrucției căilor aeriene medii, adeseori cu secreții. În cazurile acute, acestea pot fi un semn de bronșită virală sau bacteriană. Ronhusurile cronice sugerează bronșiectazii sau BPOC. Bronșiectaziile – dilatarea permanentă și neregulată a bronhiilor – cauzează adesea ceea ce este numit „torace muzical", cu o combinație de ronhusuri, pocnituri, scârțâituri. Stridorul sau șuieratul inspirator tern, localizat de obicei la nivelul gâtului, este o manifestare a obstrucției căii aeriene superioare și trebuie să determine o examinare de urgență a pacientului, deoarece poate fi urmat de obstrucția completă a căii aeriene superioare și de insuficiență respiratorie.

Crackmentele sau crepitațiile ori ralurile sunt, de obicei, un semn al bolii alveolare. O varietate de procese care umplu alveolele cu fluid au ca rezultat crepitațiile. Pneumonia sau infecția tractului respirator inferior și a spațiilor aeriene poate determina crepitații. Edemul pulmonar, de cauză cardiogenă sau necardiogenă, este asociat cu crepitațiile, în general mai accentuate la bază. Este interesant că bolile care determină fibroza interstițială (ex: FPI) produc, de asemenea, crackmente care deseori sună ca un scai Velcro desfăcut. Deși anumiți clinicieni deosebesc ralurile „umede" de cele „uscate", aceasta nu s-a dovedit a fi o metodă sigură în diferențierea etiologiilor bolilor respiratorii.

Un mijloc util în diferențierea dintre ralurile asociate cu lichid alveolar și cele asociate cu fibroză interstițială este evaluarea egofoniei. Egofonia este auscultarea sunetului „AH" în locul lui „EEE", când un pacient pronunță „EEE". Această modificare de notă este cauzată de transmiterea anormală a sunetului prin plămânul condensat și va fi prezentă în pneumonie, nu și în fibroza pulmonară idiopatică. În mod similar, în zonele de umplere alveolară, sunt accentuate pectorilocvia șoptită, precum și transmiterea sunetelor căilor respiratorii mai mari (ex: zgomotele respiratorii bronșice într-o zonă pulmonară unde sunt așteptate zgomote respiratorii veziculare).

Lipsa ori diminuarea zgomotelor respiratorii poate fi utilă și la determinarea etiologiei bolilor respiratorii. Pacienții cu emfizem au deseori un torace silențios, cu zgomote respiratorii difuz diminuate. Un pneumotorax sau un revărsat pleural se poate manifesta printr-o zonă cu zgomote respiratorii absente, chiar dacă nu este cazul întotdeauna.

RESTUL EXAMINĂRII TORACELUI

Pe lângă auscultație, percuția toracelui ajută la diferențierea între procesele patologice ale sistemului respirator. Bolile spațiului pleural sunt deseori sugerate de diferențele între notele percuției. O zonă mată poate sugera revărsat pleural, în timp ce hiperrezonanța, în special la apex, poate indica aer în spațiul pleural (ex. pneumotorax).

Freamătul tactil va fi crescut în zonele de condensare pulmonară, cum e cazul pneumoniei, și scăzut în cazul revărsatului pleural. Excursia diafragmatică micșorată poate sugera slăbiciune neuromusculară manifestată ca boală respiratorie sau hiperinflație asociată cu BPOC.

O atenție deosebită trebuie acordată examinării cardiace, cu accent pe semnele insuficienței cordului drept, după cum se asociază cu boala pulmonară hipoxemică cronică și boala vasculară pulmonară. Clinicianul trebuie să simtă freamăt ventricular drept și să audă o componentă P2 accentuată a celui de-al doilea zgomot cardiac, la fel ca S4 pe partea dreaptă.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ALTE SISTEME

Edemul pedal, dacă este simetric, poate sugera cord pulmonar și, dacă este asimetric, poate fi cauzat de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară asociată. Distensia venoasă jugulară poate fi, de asemenea, un semn al supraîncărcării de volum asociate cu insuficiență cardiacă dreaptă. Pulsul paradoxal este un semn de rău augur la un pacient cu boală pulmonară obstructivă, având în vedere că se asociază cu presiune intratoracică (pleurală) negativă semnificativă, ce necesită ventilație, și insuficiență respiratorie iminentă.

Așa cum s-a menționat anterior, bolile reumatologice se pot manifesta inițial ca boli pulmonare. Datorită acestei asociații, trebuie acordată atenție deosebită examinării articulare și cutanate. Hipocratismul digital poate fi întâlnit în multe boli pulmonare, inclusiv fibroză chistică, fibroză pulmonară idiopatică, neoplasm pulmonar, deși poate fi asociat și cu boală inflamatorie intestinală sau poate fi o manifestare congenitală fără importanță clinică. Pacienții cu BPOC nu au, de obicei, hipocratism; totuși, acest semn ar trebui să justifice o investigație pentru diagnosticarea unui proces secundar, de obicei, carcinom bronhogenic nerecunoscut la acești pacienți. Cianoza este privită ca o tulburare respiratorie hipoxemică ce are ca rezultat mai mult de 5 g/dL hemoglobină dezoxigenată.

EVALUARE DIAGNOSTICĂ

Succesiunea testelor este dictată de diagnosticele diferențiale puse de clinician pe baza anamnezei și a examinării fizice. Simptomele acute respiratorii sunt deseori evaluate prin multiple teste, obținute concomitent, în scopul de a diagnostica rapid bolile care pun viața pacientului în pericol (ex. embolia pulmonară sau pneumonia multilobară). În schimb, dispneea cronică și tusea pot fi evaluate în mod treptat, pe o perioadă mai lungă.

TESTE FUNCȚIONALE PULMONARE

(Vezi și Cap. 6) Primul test funcțional pulmonar realizat este spirometria. Acest test este folosit pentru evaluarea fiziopatologiei obstructive, cum este cazul astmului, BPOC și bronșiectaziilor. Un volum expirator forțat în prima secundă scăzut ($VEMS_1$)/capacitatea vitală forțată (CVF) (deseori definită ca mai puțin de 70% din valoarea prezisă) este diagnostic de obstrucție. Istoricul medical, precum și teste suplimentare, pot ajuta la diferențierea între bolile obstructive. BPOC este aproape exclusiv observată în cazul fumătorilor. Astmaticii prezintă deseori un răspuns acut la bronhodilatatoare inhalatorii (ex. albuterol). Pe lângă măsurătorile $VEMS_1$ și CVF, medicul trebuie să examineze bucla debit-volum. Un platou al curbelor inspiratorie sau expiratorie sugerează obstrucția căilor aeriene mari în localizările extratoracice, respectiv intratoracice.

Spirometria normală sau spirometria cu scăderi simetrice ale $VEMS_1$ și CVF justifică testarea suplimentară, incluzând măsurarea volumului pulmonar și capacitatea de difuziune a plămânului pentru monoxid de carbon (D_LCO). O capacitate pulmonară totală (CPT) mai mică de 80% din valoarea prezisă pentru vârsta, rasa, genul și înălțimea pacientului definește fiziopatologia restrictivă. Restricția poate apărea din boli parenchimatoase, slăbiciune neuromusculară, bolile peretelui toracic sau ale pleurei. Restricția cu deteriorarea schimbului de gaze, indicată de D_LCO scăzută, sugerează boală pulmonară parenchimatoase. Testarea suplimentară, cum ar fi presiunea expiratorie maximală (PEM) și presiunea inspiratorie maximală (PIM), poate ajuta la diagnosticarea slăbiciunii neuromusculare. Dacă pacientul are spirometria normală, volumele pulmonare normale și D_LCO scăzut, se recomandă evaluarea suplimentară pentru boli pulmonare vasculare.

Gazometria arterială este adeseori utilă în evaluarea bolii respiratorii. Hipoxemia, de obicei evidentă la puls-oximetrie, poate fi evaluată suplimentar prin măsurarea PO_2 arterial și calcularea diferenței de tensiune dintre oxigenul alveolar și cel din sângele arterial – gradientul alveolo-arterial al oxigenului [$(A\text{-}a)DO_2$]. Trebuie remarcat de asemenea că, uneori, cel mai des din cauza hemoglobulinelor anormale sau a complexelor hemoglobină neoxigenată-ligand, puls-oximetria poate fi înșelătoare (cum s-a observat cu carboxihemoglobina). Bolile care determină nepotrivirea ventilație-perfuzie sau șunt fiziologic vor avea $(A\text{-}a)DO_2$ crescut în repaus. Gazometria arterială permite, de asemenea, măsurarea PCO_2 arterial. Cel mai obișnuit, boala pulmonară obstructivă acută sau cronică se manifestă cu hipercapnie; în orice caz, multe boli ale sistemului respirator pot provoca hipercapnie dacă creșterea lucrului mecanic ventilator este mai mare decât cea care permite pacientului să susțină un debit ventilator adecvat.

IMAGISTICA TORACICĂ

(Vezi Cap. 7) Celor mai mulți pacienți cu boli ale sistemului respirator li se vor face investigații imagistice ale toracelui, ca parte din evaluarea inițială. Medicii trebuie să înceapă, în general, cu o radiografie toracică simplă, preferabil cu incidențe postero-anterioară (P-A) și laterală. Diverse modificări, incluzând opacități ale parenchimului, unghiuri costofrenice obtuze, mase lezionale și pierdere de volum, pot fi utile în determinarea etiologiei. Trebuie remarcat că multe boli ale sistemului respirator, în special cele ale căilor respiratorii și cele vasculare pulmonare, sunt asociate cu radiografie toracică normală.

Deseori se efectuează tomografie computerizată (CT) ulterioară a toracelui. CT permite o descriere mai bună a proceselor parenchimatoase, a bolii pleurale, a maselor sau nodulilor și căilor aeriene mari. Dacă se administrează substanțe de contrast, poate fi evaluată vascularizația pulmonară, cu utilitate particulară în determinarea embolilor pulmonari. Contrastul intravenos permite, de asemenea, descrierea mai detaliată a nodulilor limfatici.

TESTE SUPLIMENTARE

În funcție de suspiciunea clinicianului, se pot realiza diverse analize. Preocuparea pentru leziunile căilor aeriene mari poate justifica bronhoscopia. Această procedură poate fi, de asemenea, folosită pentru a preleva probe din spațiul alveolar cu lavaj bronho-alveolar (LBA) sau pentru obținerea de biopsii pulmonare nechirurgicale. Analizele sangvine pot include evaluarea stării de hipercoagulabilitate în contextul bolii vasculare pulmonare, teste serologice pentru afecțiune infecțioasă sau reumatologică ori evaluarea markerilor inflamatori sau numărătoarea leucocitelor (ex. eozinofile). Poate fi adecvată evaluarea celulelor maligne sau a microorganismelor din spută. Frecvent se efectuează ecocardiografie pentru evaluarea funcției cordului drept și stâng. În sfârșit, biopsia pulmonară chirurgicală este necesară pentru diagnosticarea anumitor boli ale sistemului respirator. Toate testele vor fi ghidate de anamneză, examenul fizic, testele funcționale pulmonare și imagistica toracică.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 2

DISPNEEA

Richard M. Schwartzstein

DISPNEEA

American Thoracic Society (ATS) definește *dispneea* ca „percepția subiectivă de disconfort respirator care constă din senzații distincte din punct de vedere calitativ și care variază în intensitate. Experiența individuală rezultă din interacțiunile dintre numeroși factori fiziologici, psihologici, sociali și ambientali și poate induce răspunsuri fiziologice și comportamentale secundare". Dispneea este un simptom și trebuie diferențiată de semnele asociate creșterii lucrului mecanic respirator.

MECANISMELE DISPNEEI

Senzațiile respiratorii sunt consecința interacțiunilor dintre impulsurile nervoase motorii *eferente* (centrifuge) de la creier către mușchii ventilatori (feed-forward) și impulsurile nervoase senzoriale *aferente* (centripete) de la receptorii distribuiți în tot organismul (feedback), precum și a procesării integrative a acestei informații, considerată a se desfășura în creier (Fig. 2-1). În opoziție cu senzațiile dureroase, care deseori pot fi atribuite stimulării unei singure terminații nervoase, senzațiile de dispnee sunt mai obișnuit considerate holistice, mai asemănătoare celor de foame sau de sete. O anumită stare patologică poate conduce la dispnee prin unul sau mai multe mecanisme, unele din ele devenind active doar în anumite circumstanțe, de exemplu, în timpul exercițiului fizic, și nu în altele, de exemplu, la schimbarea poziției.

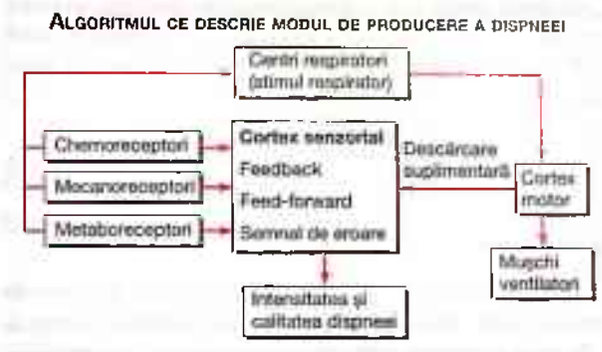


FIGURA 2-1
Model ipotetic al modului de integrare a impulsurilor senzoriale pentru producerea dispneei. Informațiile aferente de la receptorii distribuiți la nivelul întregului sistem respirator sunt proiectate direct în cortexul senzorial, unde contribuie la experiențele senzoriale calitative primare și asigură feedback privitor la acțiunea pompei ventilatorii. Impulsurile aferente se proiectează și în ariile cerebrale responsabile pentru controlul ventilației. Cortexul motor, ca răspuns la semnalele transmise de centrii de control, trimite mesaje neurale la mușchii ventilatori și o descărcare suplimentară la cortexul senzorial (feed-forward referitor la instrucțiunile trimise mușchilor). Dacă cele două mesaje – feed-forward și feedback – nu se potrivesc, este generat un semnal eronat și intensitatea dispneei crește. (Adaptat după MA Gillette, RM Schwartzstein, *Mechanisms of Dyspnnea*, în *Supportive Care in Respiratory Disease*, SH Ahmedzai and MF Muer [eds]. Oxford, U.K., Oxford University Press, 2005.)

Eferențele motorii

Disfuncțiile pompei ventilatorii, cel mai adesea rezistența crescută a căilor aeriene sau rigiditatea (complianța scăzută) sistemului respirator, sunt asociate cu creșterea travaliului respirator sau cu senzația de creștere a efortului respirator. Când mușchii sunt slăbiți sau obosiți, este necesar un efort mai mare, chiar dacă sistemul funcționează normal din punct de vedere mecanic. Amplificarea impulsurilor nervoase eferente provenite din cortexul motor este orientată, printr-o descărcare suplimentară de impulsuri, sub formă de semnal neural, către cortexul senzorial, concomitent cu impulsurile nervoase care merg la mușchii ventilatori.

Aferențele senzoriale

Chemoreceptorii din glomusurile carotidiene și din bulbul rahidian sunt activați de hipoxemie, hipercapnie

acută și acidoză. Stimularea acestor receptori, precum și a altora care conduc la intensificarea ventilației, produce o senzație de „sete de aer". Mecanoreceptorii pulmonari, când sunt stimulați de bronhospasm, determină o senzație de constricție toracică. Receptorii J, sensibili la edemul interstițial, și receptorii vasculari pulmonari, activați de variațiile acute ale presiunii arteriale pulmonare, par a contribui la setea de aer. Hiperinflația este asociată cu senzația de travaliu respirator crescut și incapacitatea de a realiza inspirații profunde sau cu senzația de respirație nesatisfăcătoare. Metaboreceptorii, localizați în musculatura scheletică, sunt considerați a fi activați de modificări ale mediul biochimic local al țesutului activ în timpul exercițiului fizic și, când sunt stimulați, contribuie la disconfortul respirator.

Integrarea: nepotrivirea eferențe – reaferențe

O discrepanță sau nepotrivire între mesajul de feed-forward transmis la mușchii ventilatori și mesajul de feed-back de la receptorii care monitorizează răspunsul pompei ventilatorii crește intensitatea dispneei. Acest aspect are importanță mai ales când există o problemă mecanică a pompei ventilatorii, cum se întâmplă în astm sau bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC).

Anxietatea

Anxietatea acută poate accentua severitatea dispneei, fie prin alterarea modului de interpretare a datelor senzoriale, fie prin generarea unor tipare respiratorii care amplifică anomaliile fiziologice din sistemul respirator. De exemplu, la pacienții cu limitare a fluxului expirator, frecvența respiratorie crescută care însoțește anxietatea acută conduce la hiperinflație, mărirea travaliului respirator, efort respirator crescut și senzație de respirație nesatisfăcătoare.

EVALUAREA DISPNEEI

Calitatea senzației

La fel ca în cazul durerii, evaluarea dispneei începe cu determinarea calității disconfortului resimțit (Tabelul 2-1). Chestionarele pentru dispnee sau listele de fraze folosite uzual de pacienți pot ajuta persoanele care au dificultăți în descrierea senzațiilor respiratorii.

Intensitatea stimulilor senzoriali

Poate fi utilizată o scală Borg modificată sau o scală vizual-analogă pentru măsurarea dispneei în repaus, imediat după efort, sau a intensității ei reamintite așa cum a fost percepută în timpul efectuării unui efort fizic reproductibil, de exemplu urcatul scărilor la domiciliu. O abordare alternativă constă în evaluarea activităților pe care le poate efectua pacientul, pentru formarea unei păreri privind dizabilitatea acestuia. Indicele Bazal pentru Dispnee *(Baseline Dyspnea Index)* și Chestionarul pentru Boli Respiratorii Cronice *(Chronic Respiratory Disease Questionnaire)* sunt instrumente folosite în mod obișnuit în acest scop.

TABELUL 2-1

ASOCIEREA ÎNTRE DESCRIEREA CALITATIVĂ ȘI MECANISMELE FIZIOPATOLOGICE ALE DISPNEEI

DESCRIERE	FIZIOPATOLOGIE
Apăsare sau constricție toracică	Bronhoconstricție, edem interstițial (astm, ischemie miocardică)
Creșterea travaliului respirator sau a efortului respirator	Obstrucția căilor aeriene, boală neuromusculară (BPOC, astm moderat până la sever, miopatie, cifoscolioză)
Sete de aer, nevoia de a respira, depunerea de efort pentru a respira	Creșterea stimulului respirator (ICC, embolie pulmonară, obstrucție moderată sau severă a fluxului aerian)
Incapacitatea de a realiza o respirație profundă, respirație nesatisfăcătoare	Hiperinflație (astm, BPOC) și volum curent limitat (fibroză pulmonară, restricție dată de peretele toracic)
Respirație dificilă, respirație rapidă, respirat mai mult	Decondiționare

Abrevieri: ICC, insuficiență cardiacă congestivă; BPOC, bronhopneumopatie obstructivă cronică.
Sursa: Adaptat după RM Schwartzstein, D Feller- Kopman. *Primary Cardiology*, 2nd ed, E Braunwald and L Goldman (eds). Philadelphia, WB Saunders, 2003.

Dimensiunea afectivă

Pentru ca o senzație să fie raportată ca simptom, aceasta trebuie să fie percepută ca neplăcută și interpretată ca anormală. Studiile de laborator au demonstrat că setea de aer evocă un răspuns afectiv mai puternic decât o face creșterea efortului sau a travaliului respirator. Anumite terapii pentru dispnee, precum reabilitarea pulmonară, ar putea reduce disconfortul respirator, parțial, prin modificarea acestei dimensiuni.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Dispneea este consecința deviațiilor de la normal a funcționării sistemului cardio-pulmonar. Aceste deviații produc dispneea, ca o consecință a amplificării stimulului respirator, a creșterii efortului sau travaliului respirator; și/sau a stimulării receptorilor din cord, plămâni sau sistemul vascular. Cele mai multe boli ale sistemului respirator sunt asociate cu alterarea proprietăților mecanice ale plămânilor și/sau peretelui toracic, frecvent ca o consecință a bolii căilor aeriene sau parenchimului pulmonar. În opoziție, afecțiunile sistemului cardiovascular duc la dispnee mai des prin determinarea anomaliilor de schimb gazos sau stimularea receptorilor pulmonari și/sau vasculari (Tabelul 2-2).

Dispneea de etiologie respiratorie

Bolile căilor respiratorii

Astmul și BPOC, cele mai frecvente boli pulmonare obstructive, sunt caracterizate prin obstrucția fluxului

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2-2

MECANISMELE DISPNEEI ÎN BOLILE FRECVENTE

BOALA	↑ TRAVALIUL RESPIRATOR	↑ STIMULUL RESPIRATOR	HIPOXEMIE[a]	HIPERCAPNIE ACUTĂ	STIMULAREA RECEPTORILOR PULMONARI	STIMULAREA RECEPTORILOR VASCULARI	METABORECEPTORI
BPOC	•		•	•			
ASTM	•	•	•	•	•		
BPI	•	•	•	•	•		
BVP		•	•			•	
EPC	•	•	•		•	•	°
EPNC	•	•	•		•		
Anemie							•
Decond							•

[a] Hipoxemia și hipercapnia nu sunt întotdeauna prezente în aceste afecțiuni. Când există hipoxemie, dispneea de obicei persistă, cu toate că are o intensitate redusă, odată cu corectarea hipoxemiei prin administrarea de oxigen suplimentar.

Abrevieri: BPOC, bronhopneumopatie obstructivă cronică; EPC, edem pulmonar cardiogen; Decond, decondiționare; BPI, boală pulmonară interstițială; EPNC, edem pulmonar non-cardiogen; BVP, boală vasculară pulmonară.

aerian expirator, care în mod uzual determină hiperinflație dinamică a plămânilor și a peretelui toracic. Pacienții cu afecțiune moderată sau severă au sarcini rezistive și elastice (termen care se referă la rigiditatea sistemului) crescute ale mușchilor ventilatori și travaliu respirator crescut. Pacienții cu bronhoconstricție acută acuză, de asemenea, și o senzație de constricție toracică, ce poate exista chiar și când funcția pulmonară este în limite normale. Acești pacienți, de obicei, hiperventilează. Și constricția toracică, și hiperventilația sunt, probabil, determinate de stimularea receptorilor pulmonari. Atât astmul, cât și BPOC pot duce la hipoxemie și hipercapnie din nepotrivirea dintre ventilație și perfuzie ($\dot{V}/\dot{Q}$) (și limitarea difuziunii în timpul efortului fizic, cu emfizem); hipoxemia este mult mai obișnuită decât hipercapnia, ca o consecință a modurilor diferite în care oxigenul și dioxidul de carbon se leagă de hemoglobină.

Bolile peretelui toracic

Afecțiunile care rigidizează peretele toracic, precum cifoscolioza, sau cele care slăbesc musculatura ventilatorie, cum ar fi miastenia gravis sau sindromul Guillain-Barré, se asociază, de asemenea, cu creșterea efortului respirator. Revărsatul pleural mare poate contribui la dispnee, atât prin creșterea travaliului respirator, cât și prin stimularea receptorilor pulmonari, dacă există atelectazie asociată.

Bolile parenchimului pulmonar

Bolile pulmonare interstițiale, care pot apărea ca urmare a infecțiilor, expunerii profesionale sau bolilor autoimune, sunt asociate cu rigiditate crescută (complianță scăzută) a plămânilor și travaliu respirator crescut. În plus, nepotrivirea $\dot{V}/\dot{Q}$ și distrucția și/sau îngroșarea membranei alveolo-capilare pot conduce la hipoxemie și amplificarea stimulului respirator. Stimularea receptorilor pulmonari poate accentua hiperventilația, caracteristică bolii interstițiale ușoare sau moderate.

Dispneea de etiologie cardiovasculară

Bolile cordului stâng

Afecțiunile miocardice secundare bolii coronariene și cardiomiopatiilor non-ischemice determină un volum telediastolic ventricular stâng mărit, și o creștere a presiunii telediastolice în ventriculul stâng și a presiunii capilare pulmonare. Aceste presiuni crescute conduc la edem interstițial și stimularea receptorilor pulmonari, determinând astfel dispnee; hipoxia cauzată de nepotrivirea $\dot{V}/\dot{Q}$ poate, de asemenea, contribui la dispnee. Disfuncția diastolică, caracterizată printr-un ventricul stâng foarte rigid, poate conduce la dispnee severă în timpul activității fizice relativ ușoare, în special dacă se asociază cu insuficiență mitrală.

Bolile vascularizației pulmonare

Boala tromboembolică pulmonară și bolile primare ale circulației pulmonare (hipertensiune pulmonară primară, vasculită pulmonară) determină dispnee prin presiunea arterială pulmonară crescută și stimularea receptorilor pulmonari. Hiperventilația este obișnuită și hipoxemia poate fi prezentă. În orice caz, în cele mai multe situații, folosirea oxigenului suplimentar are efecte minime asupra severității dispneei și hiperventilației.

Bolile pericardului

Pericardita constrictivă și tamponada cardiacă sunt asociate cu presiuni intracardiacă și vasculară pulmonară crescute, care sunt cauza cea mai probabilă a dispneei în aceste afecțiuni. În măsura în care debitul cardiac este limitat, în repaus sau la efort, la dispnee contribuie și stimularea metaboreceptorilor și chemoreceptorilor (dacă se dezvoltă acidoză lactică).

Scanned with OKEN Scanner

Dispneea cu sistem respirator și sistem cardiovascular normale

Anemia ușoară sau moderată se asociază cu disconfort respirator în timpul efortului fizic. Acest lucru este considerat a fi în legătură cu stimularea metaboreceptorilor; saturația oxigenului este normală la pacienții cu anemie. Dispneea asociată cu obezitatea este probabil determinată de mecanisme multiple, cum ar fi debit cardiac crescut și alterarea funcțională a pompei ventilatorii (complianță scăzută a peretelui toracic). Decondiționarea cardiovasculară (mișcare ușoară) este caracterizată prin activarea precoce a metabolismului anaerob și stimularea chemoreceptorilor și metaboreceptorilor.

ABORDAREA PACIENTULUI Dispneea

(Fig. 2-2) În timpul *anamnezei*, pacientul trebuie rugat să descrie cu propriile cuvinte modul în care resimte disconfortul, precum și efectul diverselor poziții, al infecțiilor și stimulilor ambientali asupra dispneei. Ortopneea indică, de obicei, insuficiență cardiacă congestivă (ICC), disfuncție mecanică a diafragmului cauzată de obezitate sau criză de astm bronșic declanșată de reflux esofagian. Dispneea nocturnă sugerează insuficiență cardiacă congestivă sau astm. Episoadele acute intermitente de dispnee reflectă mult mai probabil episoade de ischemie miocardică, bronhospasm sau embolie pulmonară, în timp ce dispneea cronică persistentă este tipică pentru BPOC, boli pulmonare interstițiale și boală tromboembolică cronică. Trebuie căutați activ factorii de risc pentru bolile pulmonare ocupaționale și pentru boala coronariană. Când pacientul acuză *platipnee* (dispnee în poziția verticală, ameliorată în decubit dorsal), trebuie avute în vedere diagnosticele de mixom atrial stâng și sindrom hepato-pulmonar.

Examinarea fizică trebuie să înceapă din timpul anamnezei pacientului. Incapacitatea pacientului de a rosti până la capăt propozițiile, înainte de a se opri pentru o inspirație profundă, sugerează o afecțiune care determină stimularea controllerului sau o disfuncție a pompei ventilatorii, cu reducerea capacității vitale. Semnele creșterii travaliului respirator (retracții supraclaviculare, utilizarea mușchilor respiratori accesori, poziția trepied, caracterizată prin stând în șezut cu mâinile prinse după genunchi) indică rezistența crescută a căilor aeriene sau rigiditatea plămânilor și a peretelui toracic. În timpul măsurării semnelor vitale, se recomandă evaluarea exactă a frecvenței respiratorii și depistarea pulsului paradoxal; dacă acesta este > 10 mmHg, trebuie avută în vedere prezența BPOC sau a astmului acut. În timpul examinării generale, trebuie căutate semnele de anemie (conjunctive palide), cianoză și ciroză (angioame stelate, ginecomastie). Examinarea toracelui trebuie concentrată pe simetria mișcărilor, percuție (matitatea indică revărsat pleural, hiperrezonanța este semn de emfizem) și auscultație (wheezing, raluri, ronhusuri, fază expiratorie prelungită, diminuarea zgomotelor respiratorii, care sunt indicii pentru afecțiuni ale căilor aeriene și edem interstițial sau fibroză). Examinarea cardiacă urmărește semnele de creștere a presiunilor la nivelul cordului drept (distensia venoasă jugulară, edem, accentuarea componentei pulmonare a zgomotului cardiac doi); disfuncție ventriculară stângă (galop S3 și S4) și boală valvulară (sufluri). La examinarea abdomenului, cu pacientul în decubit dorsal, trebuie observat dacă există mișcări paradoxale ale peretelui abdominal (deplasare spre interior în cursul inspirației), semn de scădere a forței diafragmului; bombarea abdomenului în timpul expirației sugerează edem pulmonar. Hipocratismul digital poate fi un indicator al fibrozei pulmonare interstițiale, iar prezența tumefacției sau deformărilor articulare, precum și modificările specifice bolii Raynaud pot orienta spre o boală vasculară de colagen, care ar putea fi asociată cu afecțiunea pulmonară.

Pacienților cu dispnee de efort ar trebui să li se ceară să meargă sub observație, pentru a reproduce simptomatologia. Aceștia trebuie examinați pentru evidențierea de manifestări noi, care nu erau prezente în repaus și pentru saturația în oxigen.

După anamneză și examinare fizică, se realizează *o radiografie toracică*. Trebuie evaluate volumele pulmonare (hiperinflația indică boală pulmonară obstructivă; volumele pulmonare reduse sugerează edem interstițial sau fibroză, disfuncție diafragmatică sau tulburări de motilitate a peretelui toracic). Parenchimul pulmonar trebuie examinat pentru semne de boală interstițială și emfizem. Vascularizația pulmonară accentuată în regiunile apicale indică hipertensiune venoasă pulmonară, în timp ce arterele pulmonare dilatate central sugerează hipertensiune arterială pulmonară. O siluetă cardiacă mărită sugerează cardiomiopatie dilatativă sau boală valvulară. Revărsatele pleurale bilaterale caracterizează insuficiența cardiacă congestivă și câteva tipuri de boală vasculară de colagen. Revărsatele pleurale unilaterale ridică suspiciunea de carcinom și embolie pulmonară, dar pot apărea și în insuficiența cardiacă. *Tomografia computerizată (CT) toracică* este rezervată în general pentru evaluarea suplimentară a parenchimului pulmonar (pentru diagnosticarea bolii pulmonare interstițiale) și a unei posibile embolii pulmonare.

Investigațiile de laborator trebuie să includă o electrocardiogramă, pentru a căuta semnele de hipertrofie ventriculară și infarct miocardic anterior. Ecocardiografia este indicată la pacienții la care se suspectează disfuncție sistolică, hipertensiune pulmonară sau boală cardiacă valvulară. Testul de provocare bronșică este util la pacienții cu simptome intermitente sugestive pentru astm, dar cu examenul fizic și funcția pulmonară normale; până la o treime din pacienții cu diagnostic clinic de

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

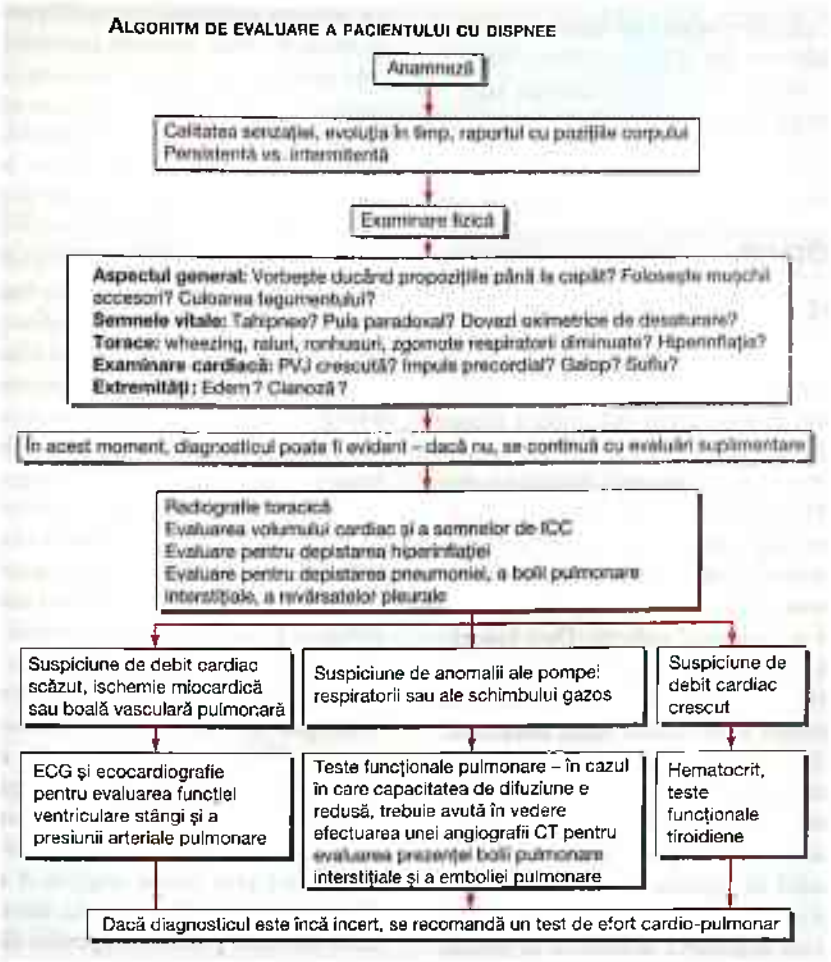


FIGURA 2-2
Algoritm de evaluare a pacientului cu dispnee. Abrevieri: PVJ, puls venos jugular; ICC, insuficiență cardiacă congestivă; ECG, electrocardiogramă; CT, tomografie computerizată (Adaptat după RM Schwartzstein, D Feller- Kopman. *Primary Cardiology*, 2nd ed, E Braunwald and L Goldman (eds). Philadelphia, WB Saunders, 2003)

astm nu prezintă reactivitate a căilor aeriene la testările obișnuite.

Diferențierea dispneei de etiologie cardiovasculară de dispneea de etiologie respiratorie Dacă pacientul are semne atât de boală pulmonară, cât și de boală cardiacă, se recomandă efectuarea unui test de efort cardio-pulmonar, pentru a determina care sistem este responsabil de limitarea capacității de efort. Dacă la momentul intensității maxime a efortului, pacientul atinge ventilația maximală prezisă, prezintă creșterea spațiului mort sau hipoxemie ori dezvoltă bronhospasm, atunci afecțiunea respiratorie este, probabil, cauza problemei. În schimb, dacă frecvența cardiacă este > 85% din valoarea maximă prezisă, dacă pragul anaerob este atins precoce, dacă presiunea sangvină devine excesiv de mare sau scăzută în timpul efortului, dacă pulsul de O_2 (consumul de O_2 / frecvența cardiacă, un indicator al volumului bătaie) scade sau dacă apar modificări ischemice pe electrocardiogramă, probabil explicația pentru disconfortul respirator este o anomalie a sistemului cardiovascular.

TRATAMENT Dispneea

Obiectivul inițial este corectarea cauzei responsabile pentru acest simptom. Dacă acest lucru nu este posibil, se încearcă diminuarea intensității simptomului și ale efectelor acestuia asupra calității vieții pacientului. Se recomandă administrarea de O_2 suplimentar dacă saturația în O_2 în repaus este ≤89% sau dacă saturația pacientului scade la aceste valori în cursul activității. La pacienții cu BPOC, programele de reabilitare pulmonară au dovedit efecte pozitive asupra dispneei, capacității de efort și frecvenței internărilor în spital. Studiile privind medicamentele anxiolitice și antidepresive nu au demonstrat beneficii consistente. Sunt în curs de

cercetare intervențiile experimentale care urmăresc modularea impulsurilor aferente de la receptorii din sistemului respirator, precum aplicarea de aer rece pe față, vibrații la nivelul peretelui toracic și administrarea inhalatorie de furosemid.

EDEMUL PULMONAR

MECANISMELE DE ACUMULARE A LICHIDULUI

Măsura în care lichidul se acumulează în interstițiul pulmonar depinde de echilibrul presiunilor hidrostatică și oncotică din capilarele pulmonare și țesutul înconjurător. Presiunea hidrostatică favorizează mișcarea lichidului din capilare în interstițiu. Presiunea oncotică, determinată de concentrația proteinelor sangvine, favorizează mișcarea lichidului spre spațiul intravascular. Albumina, principala proteină din plasmă, poate avea o concentrație scăzută în afecțiuni precum ciroza și sindromul nefrotic. Deși hipoalbuminemia favorizează deplasarea lichidului în țesut oricare ar fi presiunea hidrostatică intracapilară, de obicei nu este suficientă singură pentru a determina edem interstițial. La un individ sănătos, joncțiunile strânse ale endoteliului capilar sunt impermeabile pentru proteine și limfaticele tisulare transportă cantități mici de proteine care ajung în interstițiu; împreună, acești factori generează o forță oncotică ce menține lichidul în capilare. Perturbarea barierei endoteliale permite proteinelor să iasă din patul capilar și astfel se accentuează deplasarea lichidului în țesutul pulmonar.

Edemul pulmonar cardiogen

(Vezi și Cap. 30) Anomaliile cardiace care duc la o creștere a presiunii venoase pulmonare deplasează echilibrul forțelor care acționează între capilare și interstițiu. Presiunea hidrostatică crește și lichidul iese din capilare într-o măsură mai mare, conducând la edem interstițial și, în cazuri mai severe, la edem alveolar. Apariția revărsatului pleural poate compromite și mai mult funcționarea sistemului respirator și contribuie la disconfortul respirator.

Semnele precoce de edem pulmonar sunt dispneea de efort și ortopneea. Pe radiografiile toracice se observă îngroșări peribronșice, accentuarea desenului vascular în zonele pulmonare superioare și linii Kerley B. Pe măsură ce edemul pulmonar se agravează, alveolele se umplu cu lichid; pe radiografiile toracice se observă umplere alveolară neuniformă, tipic cu distribuție perihilară, care progresează ulterior către infiltrate alveolare difuze. Accentuarea edemul căilor aeriene se asociază cu ronhusuri și wheezing.

Edemul pulmonar necardiogen

În edemul pulmonar necardiogen, lichidul se acumulează din cauza lezării endoteliului capilarelor pulmonare, cu trecerea proteinelor și a altor macromolecule din vase în țesut; lichidul urmează proteinele, pe măsură ce echilibrul forțelor oncotice se deplasează din vas în țesutul pulmonar înconjurător. Acest proces se asociază cu disfuncția surfactantului ce tapetează alveolele, cu creșterea forțelor de suprafață și tendința alveolelor de a se colaba la volume pulmonare mici. Din punct de vedere fiziologic, edemul pulmonar necardiogen se caracterizează prin șunt intrapulmonar cu hipoxemie și complianță pulmonară scăzută. Din punct de vedere morfopatologic, apar membrane hialine în alveole și se observă inflamație care poate conduce la fibroză pulmonară. Tabloul clinic variază de la dispnee ușoară până la insuficiență respiratorie. Auscultația pulmonară poate fi relativ normală, în ciuda infiltratelor alveolare difuze vizibile pe radiografia pulmonară. Examenul CT arată că distribuția edemului alveolar este mai eterogenă decât s-a crezut inițial. Deși presiunile intracardiace normale sunt considerate de mulți clinicieni ca fiind parte a definiției edemului pulmonar necardiogen, patologia procesului, după cum a fost descrisă anterior, este semnificativ distinctă și uneori se poate observa o combinație de edem pulmonar cardiogen și necardiogen la același pacient.

Este utilă clasificarea cauzelor edemului pulmonar necardiogen în cauze directe, indirecte sau vasculare pulmonare (**Tabelul 2-3**). Leziunile directe sunt consecința afectării căilor respiratorii (ex: aspirația) sau a traumatismelor toracice nepenetrante. Leziunile indirecte sunt o consecință a acțiunii mediatorilor care ajung la nivelul plămânilor prin fluxul sangvin. A treia categorie include afecțiuni care pot fi consecința unor variații acute a presiunilor vasculare pulmonare, posibil din cauza unei descărcări

TABELUL 2-3

CAUZE FRECVENTE DE EDEM PULMONAR NECARDIOGEN
Leziuni pulmonare directe
Traumatisme toracice, contuzie pulmonară
Aspirație
Inhalare de fum
Pneumonie
Toxicitate a oxigenului
Embolie pulmonară, reperfuzie
Leziuni hematogene ale plămânului
Septicemie
Pancreatită
Traumatism non-toracic
Reacții de leucoaglutinare
Transfuzii multiple
Droguri administrate intravenos (ex. heroină)
Bypass cardio-pulmonar
Leziuni pulmonare posibile plus presiune hidrostatică crescută
Edem pulmonar de mare altitudine
Edem pulmonar neurogen
Edem pulmonar de reexpansiune

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

autonome bruște, ca în cazul edemului pulmonar neurogen și al celui de mare altitudine, sau din cauza unei fluctuații bruște a presiunii pleurale, precum și a leziunilor tranzitorii ale capilarelor pulmonare, cum este cazul în edemul pulmonar de reexpansiune.

Diferențierea edemului pulmonar cardiogen de edemul pulmonar necardiogen

Anamneza este esențială pentru evaluarea probabilității unei boli cardiace subiacente, precum și pentru identificarea unei afecțiuni asociate cu edem pulmonar necardiogen. La *examinarea fizică* a pacientului cu edem pulmonar cardiogen, se observă semne de presiuni intracardiace crescute (galop S3, puls venos jugular crescut, edeme periferice) și raluri și/sau wheezing la auscultația toracelui. Prin contrast, examinarea fizică în cazul edemului pulmonar necardiogen este dominată de semnele afecțiunii precipitante; manifestările pulmonare pot fi relativ minore în stadiile inițiale. La pacienții cu edem pulmonar cardiogen, pe *radiografia toracică* se observă în mod tipic silueta cardiacă mărită, redistribuție vasculară, îngroșări interstițiale și infiltrate alveolare perihilare; revărsatele pleurale sunt frecvente. În edemul pulmonar necardiogen, dimensiunile cordului sunt normale, infiltratele alveolare sunt distribuite mai uniform în câmpurile pulmonare, iar revărsatele pleurale sunt necaracteristice. În sfârșit, *hipoxemia* din edemul pulmonar cardiogen este cauzată predominant de nepotrivirea ventilație-perfuzie și răspunde la administrarea suplimentară de oxigen. Prin contrast, hipoxemia din edemul pulmonar necardiogen este cauzată predominant de șuntul intrapulmonar creat și persistă, de obicei, în ciuda administrării de O_2 în concentrații mari.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 3

TUSEA ȘI HEMOPTIZIA

Patricia Kritek ■ Christopher Fanta

TUSEA

La om, tusea asigură o funcție esențială de protecție a căilor respiratorii și a plămânilor. Fără un reflex de tuse eficient, există riscul de a reține secrețiile căilor respiratorii și materialele aspirate, de a fi predispuși la infecții, atelectazie și periclitarea funcției respiratorii. Pe de altă parte, tusea excesivă poate fi epuizantă: se poate complica cu vomă, sincopă, dureri musculare sau fracturi costale; poate agrava hernii abdominale sau inghinale și incontinența urinară. Tusea este adeseori un indiciu al prezenței unei boli respiratorii. În multe cazuri, tusea este o manifestare așteptată și acceptată a bolii, ca în cazul unei infecții acute a tractului respirator. Oricum, tusea persistentă în absența altor simptome respiratorii determină frecvent pacienții să solicite asistență medicală, ce reprezintă 10-30% din trimiterile către specialiștii pneumologi.

MECANISMUL TUSEI

Tusea spontană este declanșată de stimularea terminațiilor nervoase senzitive care sunt considerate a fi în primul rând receptorii cu adaptare rapidă și fibrele C. Atât stimulii chimici (ex. capsaicina), cât și cei mecanici (ex. particulele poluante din aer) pot iniția reflexul de tuse. Un canal ionic cationic, denumit receptor vaniloid de tip 1, se găsește pe receptorii cu adaptare rapidă și pe fibrele C; este receptorul pentru capsaicină, iar exprimarea sa este accentuată la pacienții cu tuse cronică. Terminațiile nervoase aferente inervează bogat faringele, laringele, căile respiratorii până la nivelul bronhiolelor terminale și parenchimul pulmonar. Pot fi găsite, de asemenea, în meatul auditiv extern (ramura auriculară a nervului vag, denumită nervul Arnold) și în esofag. Semnalele senzoriale se propagă prin nervii vag și laringeu superior spre o zonă a trunchiului cerebral din nucleul tractului solitar, identificată vag drept „centrul tusei". Stimularea mecanică a mucoasei bronșice dintr-un plămân transplantat (în care nervul vag a fost secționat) nu produce tuse.

Reflexul de tuse implică o serie de acțiuni musculare involuntare atent orchestrate, cu potențial și pentru influxuri de la căile corticale. Corzile vocale se apropie una de alta, producând ocluzia tranzitorie a căilor aeriene superioare. Mușchii expiratori se contractă, generând presiuni pozitive intratoracice de până la 300 mmHg. Odată cu declanșarea bruscă a contracției laringelui, sunt generate fluxuri expiratorii rapide, depășind „curba" normală a debitului expirator maximal observat pe curba debit-volum (Fig. 3-1). Contracția mușchilor netezi bronșici, împreună cu comprimarea dinamică a căilor respiratorii, îngustează lumenul căii aeriene și maximizează viteza expirației (peste 80 km/oră). Energia cinetică disponibilă pentru dislocarea mucusului din interiorul pereților căii aeriene este direct proporțională cu pătratul vitezei fluxului de aer expirat. O respirație profundă ce precede tusea optimizează funcția mușchilor expiratori; o serie de tușiri repetitive la volume pulmonare succesive mai reduse deplasează progresiv locul în care viteza expiratorie este maximă mai departe în periferia pulmonară.

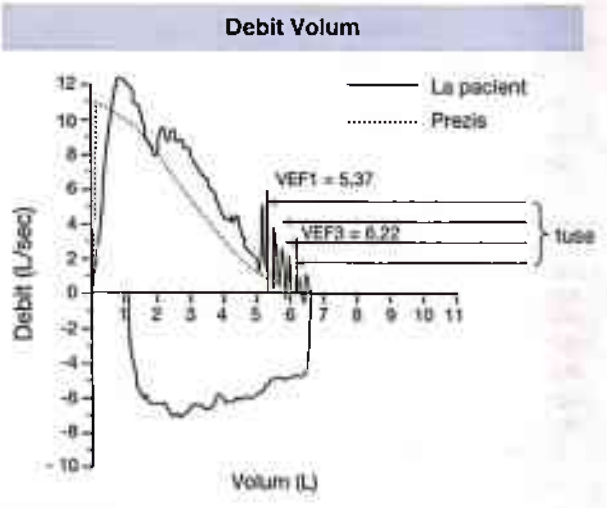


FIGURA 3-1
Bucla debit-volum. Curba debit-volum cu vârfuri ale debitului expirator mare atinse în timpul tusei.

Scanned with OKEN Scanner

TUSEA DEFECTUOASĂ

Tusea slabă sau ineficientă compromite capacitatea de eliminare a infecțiilor tractului respirator inferior, predispunând la infecții serioase și sechele ulterioare. Slăbiciunea, paralizia sau durerea mușchilor expiratori (abdominali și intercostali) sunt principalele cauze ale afectării tusei (**Tabelul 3-1**). Forța tusei este în general evaluată calitativ; debitul expirator de vârf sau presiunea expiratorie maximală în cavitatea orală poate fi folosită ca marker surogat pentru forța tusei. Au fost dezvoltate variate dispozitive și tehnici de asistență în scopul îmbunătățirii forței tusei, începând cu cele mai simple (susținerea mușchilor abdominali cu o pernă bine poziționată pentru a reduce durerea postoperatorie din timpul tusei) la cele complexe (un dispozitiv mecanic de asistență a tusei aplicat printr-o mască sau tub traheal, care furnizează un ciclu de presiune pozitivă urmat rapid de presiune negativă). Tusea poate să nu îndepărteze secrețiile, în ciuda capacității păstrate de a genera viteze expiratorii normale, fie din cauza secrețiilor anormale ale căilor aeriene (ex. bronșiectazii ca urmare a fibrozei chistice), fie din cauza anomaliilor structurale ale căilor aeriene (ex. traheomalacie cu colabare expiratorie în timpul tusei).

TUSEA SIMPTOMATICĂ

Tusea din bronșita cronică la vechii fumători de țigări arareori determină pacientul să solicite sfatul medicului. Durează doar câteva secunde până la câteva minute, este productivă, cu spută benignă, cu aspect mucoid și nu determină disconfort. Similar, tusea poate apărea în contextul altor simptome respiratorii care, împreună, pot susține un diagnostic, cum ar fi atunci când tusea este însoțită de wheezing, dispnee și senzația de constricție toracică după expunere la pisici sau alte surse de alergeni. Câteodată, tusea este simptomul dominant sau singular al bolii și poate fi de durată și severitate suficiente, încât să se solicite ajutor medical. Durata tusei este un indiciu privind etiologia. Tusea acută (cu durată < 3 săptămâni) este cel mai adesea cauzată de o infecție a tractului respirator, aspirația sau inhalarea unor chimicale toxice sau a fumului. Tusea subacută (cu durată de 3-8 săptămâni) este frecvent restul unei traheobronșite, precum în tusea convulsivă sau „sindromul tusiv post-viral". Tusea cronică (cu durată >8 săptămâni) poate fi cauzată de o mare varietate de boli cardiopulmonare, inclusiv cele cu etiologii inflamatorii, infecțioase, neoplazice și cardiovasculare. Când evaluarea inițială prin examinare toracică și radiografii este normală, cauzele cele mai întâlnite ale tusei cronice sunt astmul tusiv, refluxul gastroesofagian, drenajul nazofaringian și medicația (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei [ACE]). Tusea care durează mai puțin de 8 săptămâni poate fi manifestarea precoce a unei boli ce determină tuse cronică.

TABELUL 3-1

CAUZELE TUSEI DEFECTUOASE
Scăderea forței mușchilor expiratori
Scăderea forței mușchilor inspiratori
Deformarea peretelui toracic
Închidere glotică defectuoasă sau traheostomie
Traheomalacie
Secreții anormale ale căilor aeriene
Depresie respiratorie centrală (ex. anestezie, sedare sau comă)

EVALUAREA TUSEI CRONICE

Detalii ca sunetul, momentul apariției în timpul zilei și tiparul tusei oferă inconstant indicii utile pentru stabilirea etiologiei. Indiferent de cauză, tusea se înrăutățește adeseori când pacientul este așezat culcat în timpul nopții sau în timpul vorbirii ori în asociere cu hiperpneea de efort; frecvent, se îmbunătățește în timpul somnului. Exceptiile pot include stridorul inspirator caracteristic după un paroxism de tuse, care sugerează tuse convulsivă sau tusea care apare doar după expunerea la anumiți alergeni sau efortul fizic în aer rece, ca în astm. Întrebările utile în timpul anamnezei privesc circumstanțele ce caracterizează debutul tusei, ce anume ajută la calmarea tusei sau ce agravează tusea și dacă tusea produce sau nu spută.

Examinarea fizică urmărește indicii ale prezenței bolii cardiopulmonare, ce includ semne precum wheezing sau raluri descoperite la examinarea toracelui. Examinarea canalelor auditive și a membranelor timpanice (pentru depistarea iritării membranei timpanice care determină stimularea nervului Arnold), a pasajului nazal (pentru depistarea rinitei) și a unghiilor (pentru observarea hipocratismului) pot oferi, de asemenea, indicii etiologice. Deoarece tusea poate fi o manifestare a unei boli sistemice, precum sarcoidoza sau vasculita, un examen general amănunțit este la fel de important.

Teoretic, în toate cazurile, evaluarea tusei cronice merită efectuarea unei radiografii toracice. Lista bolilor care pot cauza tuse persistentă, fără alte simptome și fără anomalii detectabile la examenul fizic, este lungă. Aceasta include afecțiuni grave, cum ar fi boala Hodgkin la adulții tineri și cancerul pulmonar la populația mai în vârstă. O radiografie toracică anormală conduce la evaluarea anomaliilor radiologice, pentru explicarea simptomelor tusei. O imagine toracică normală oferă reasigurări valoroase pentru pacient și familia acestuia, care și-ar fi putut imagina cele mai cumplite explicații pentru tuse.

La pacientul cu tuse cronică productivă, examinarea sputei expectorate este justificată. Sputa cu aspect purulent trebuie trimisă pentru analiza de rutină a culturii bacteriene și, în anumite circumstanțe, și micobacteriene. Examenul citologic al sputei mucoide poate fi util în evaluarea malignității și diferențierea bronșitelor neutrofilice de cele eozinofilice. Expectorația cu sânge – indiferent dacă prezintă striuri sangvine, sânge amestecat cu secrețiile căilor respiratorii sau

sânge pur – necesită o abordare specială pentru evaluare și management, așa cum va fi prezentată ulterior.

TUSEA CRONICĂ CU RADIOGRAFIE TORACICĂ NORMALĂ

Se estimează că utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie ai angiotensinei (ECA), drenajul postnazal, refluxul gastroesofagian și astmul, individual sau în combinație, sunt responsabile de peste 90% din pacienții care au tuse cronică și radiografie toracică normală sau irelevantă. În orice caz, experiența clinică nu susține această afirmație și aderența strictă la acest concept descurajează căutarea explicațiilor alternative atât de clinicieni, cât și de cercetători. Pe de o parte, tusea cronică idiopatică este comună și managementul său merită preocupare și dezbateri. Pe de altă parte, bolile pulmonare grave, inclusiv bolile pulmonare inflamatorii, infecțiile cronice și neoplasmele, pot rămâne ocult pe radiografiile toracice obișnuite, necesitând testări suplimentare în vederea detectării.

Tusea indusă de inhibitorii ECA apare în 5-30% din cazurile în care pacienții iau inhibitori ECA și nu este dependentă de doză. Oricărui pacient cu tuse cronică neexplicată căruia i se administrează inhibitori ECA trebuie să i se acorde o perioadă de probă fără medicație, indiferent de momentul debutului tusei raportat la administrarea terapiei cu inhibitori ECA. În cele mai multe cazuri, există o alternativă mai sigură; blocanții receptorilor angiotensinei nu cauzează tuse. Absența diminuării tusei la o lună de la întreruperea medicației aduce argumente puternice împotriva acestui diagnostic. ECA metabolizează bradikinina și alte tahikinine, cum ar fi substanța P. Mecanismul tusei determinate de inhibitorii ECA poate implica sensibilizarea terminațiilor nervoase senzitive, din cauza acumulării de bradikinină. În sprijinul acestei ipoteze, polimorfismele genei pentru receptorii de neurokinină-2 sunt asociate cu tusea indusă de inhibitorii ECA.

Drenajul postnazal de orice etiologie poate cauza tuse ca răspuns la stimularea receptorilor senzitivi ai căii reflexului de tuse din hipofaringe sau la aspirația secrețiilor drenate în trahee. Indiciile în favoarea acestei etiologii includ simptome de picurare postnazală, curățarea frecventă a gâtului, strănut și rinoree. La examinarea cu specul nazal, medicul poate observa secreții mucoide sau purulente în exces, mucoasă nazală inflamată sau edematiată și/sau polipi nazali; în plus, se pot vizualiza secrețiile sau aspectul marmorat al mucoasei peretelui faringian posterior. Din păcate, nu există niciun mijloc de cuantificare a drenajului postnazal. În multe cazuri, clinicianul se bazează pe raționamentul calitativ construit pe informația subiectivă oferită de pacient. Această evaluare trebuie contrabalansată de faptul că mulți pacienți care au drenaj postnazal cronic nu prezintă tuse.

Relația dintre refluxul gastroesofagian și tusea cronică prezintă provocări asemănătoare. Se crede că refluxul conținutului gastric în esofagul inferior poate declanșa tusea prin căile reflexe inițiate în mucoasa esofagiană. Refluxul la nivelul faringelui cu aspirația consecutivă a conținutului gastric determină o bronșită chimică și posibil pneumonită care poate provoca tuse timp de câteva zile după momentul aspirației. Arsurile retrosternale postprandiale sau în poziție declivă, eructațiile frecvente, răgușeala și durerile în gât sunt indicii potențiale pentru refluxul gastroesofagian. Refluxul poate provoca și simptome minime sau absente. Inflamația glotică poate fi un indiciu al refluxului recurent la nivelul faringelui, dar este o manifestare nespecifică și necesită laringoscopie directă sau indirectă pentru detectare. Cuantificarea frecvenței și nivelului refluxului necesită o procedură oarecum invazivă de măsurare directă a pH-ului esofagian (un cateter cu sondă de pH plasată nazofaringian în esofag pentru 24 de ore sau monitorizarea pH-ului prin folosirea unor capsule cu radiotransmițător plasate endoscopic în esofag). Interpretarea precisă a rezultatelor testelor care oferă posibilitatea de a stabili o corelație cauzală între reflux și tuse este încă în dezbatere. Din nou, atribuirea cauzei tusei refluxului gastroesofagian trebuie cântărită în fața observației că multe persoane cu reflux cronic (cum se întâmplă frecvent pe perioada sarcinii) nu manifestă tuse cronică.

Tusea singură ca manifestare a astmului este frecventă la copii, dar nu și la adulți. Tusea de cauză astmatică în absența wheezingului, dispneei și senzației de constricție toracică este cunoscută sub denumirea de „astm tusiv" . Un istoric sugestiv al acestui tip de astm corelează debutul tusei cu triggeri specifici pentru astm și încetarea tusei la îndepărtarea expunerii la aceștia. Testarea obiectivă poate stabili diagnosticul de astm (spirometria arată obstrucția fluxului aerian variabilă în timp sau care se inversează ca răspuns la bronhodilatatoare) sau îl poate exclude cu certitudine (răspuns negativ la provocarea bronșică, de exemplu, cu metacolină). La un pacient la care se pot efectua măsurători fiabile, monitorizarea debitului expirator de vârf la domiciliu poate fi utilizată ca o metodă cost-eficientă pentru susținerea sau infirmarea diagnosticului de astm.

Bronșitele cronice eozinofilice determină tuse cronică, radiografiile toracice fiind normale. Această afecțiune este caracterizată prin eozinofilie în exces de 3% în spută, fără obstrucția fluxului aerian sau hiperreactivitate bronșică și este tratată cu succes cu glucocorticoizi inhalatori.

Tratamentul tusei cronice la un pacient cu radiografie toracică normală este adeseori empiric și țintește cele mai probabile cauze ale tusei, determinate pe baza anamnezei, examenului fizic și posibil a testelor funcționale pulmonare. Terapia pentru drenajul postnazal depinde de etiologia presupusă (infecție, alergie, rinită vasomotorie) și poate include antihistaminice sistemice, antibiotice, spălături nazale cu soluție salină și spray-uri nazale cu corticosteroizi, antihistaminice și anticolinergice. Medicamentele antiacide, antagoniștii receptorilor histaminici tip 2 (H2) și inhibitorii pompei de protoni sunt utilizați pentru neutralizarea sau scăderea producției de acid gastric în boala de reflux gastroesofagian; modificările dietei, ridicarea capului și a trunchiului în timpul somnului și medicația pentru ameliorarea golirii gastrice reprezintă terapii suplimentare. Astmul tusiv răspunde bine la glucocorticoizii inhalatori și

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

la utilizarea intermitentă a bronhodilatatoarelor din clasa beta-agoniști inhalatori.

Pacienții care nu răspund la tratamentul cauzelor comune ale tusei sau la care aceste cauze au fost excluse prin testare diagnostică adecvată trebuie să efectueze CT toracic. Exemple de boli care determină tusea și pot fi ratate pe radiografiile toracice: tumora carcinoidă, boala pulmonară interstițială precoce, bronșiectaziile și infecția pulmonară micobacteriană atipică. Pe de altă parte, pacienții cu tuse cronică și cu examen fizic, funcție pulmonară, oxigenare și imagistică CT toracică normale pot fi reasigurați de absența unei patologii pulmonare grave.

TRATAMENTUL SIMPTOMATIC AL TUSEI

Tusea cronică idiopatică este îngrijorător de frecventă. Este experimentată deseori ca un gâdilat sau ca o sensibilitate în zona gâtului, apare mai des la femei și este, de obicei, „uscată" sau cel mult productivă cu cantități neînsemnate de spută mucoidă. Poate fi epuizantă, poate interfera cu munca și poate cauza izolare socială. De îndată ce patologia cardiopulmonară subiacentă a fost exclusă, este adecvată tentativa de suprimare a tusei. Cele mai eficiente sunt antitusivele narcotice, precum codeina sau hidrocodona, care se consideră că acționează pe „centrul tusei" din trunchiul cerebral. Tendința antitusivelor narcotice de a cauza somnolență și constipație și potențialul lor de a determina dependență le limitează folosirea pe termen lung. Dextrometorfanul este disponibil fără prescripție medicală, un antitusiv cu acțiune centrală, cu mai puține efecte adverse și eficiență mai scăzută comparativ cu cele narcotice. Se consideră că are un loc diferit de acțiune față de antitusivele narcotice și poate fi utilizat în combinație cu acestea, dacă este necesar. Benzonatatul se crede că inhibă activitatea nervilor senzitivi din calea reflexului de tuse. Este, de obicei, lipsit de efecte adverse; în orice caz, eficiența sa în suprimarea tusei este variabilă și imprevizibilă. Sunt, într-adevăr, foarte necesari noi agenți antitusivi, fără limitări în terapia curentă. Abordările explorate includ dezvoltarea antagoniștilor receptorilor neurokininei, antagoniști ai receptorilor vaniloidului tip 1 și opioide noi și antagoniști ai receptorilor opioid-*like*.

HEMOPTIZIA

Hemoptizia reprezintă expectorarea sângelui din tractul respirator. Poate apărea din orice porțiune a tractului respirator, de la alveole la glotă. Este importantă, în orice caz, diferențierea hemoptiziei de epistaxis (hemoragia din nazofaringe) și hematemeză (hemoragia din tractul gastrointestinal superior). Hemoptizia poate varia de la spută cu tentă sângerie până la volume mari de sânge roșu aprins, care pun viața în pericol. Pentru cei mai mulți pacienți, orice grad de hemoptizie poate produce anxietate și îi determină deseori să solicite consultație medicală.

Cu toate că datele epidemiologice precise lipsesc, cea mai frecventă etiologie a hemoptiziei este infecția căilor aeriene mijlocii. În Statele Unite ale Americii, aceasta este cauzată de bronșite virale sau bacteriene. Hemoptizia poate apărea fie în cazul bronșitei acute, fie în timpul exacerbării bronșitei cronice. La nivel mondial, cea mai comună cauză a hemoptiziei este infecția tuberculoasă, probabil din cauza prevalenței crescute a bolii și a predilecției acesteia de a forma cavități. Cu toate că acestea sunt cele mai comune cauze, există un diagnostic diferențial extensiv pentru hemoptizie și este adecvată abordarea atentă, etapizată, a acestui simptom.

ETIOLOGIE

O metodă de abordare a sursei hemoptiziei este evaluarea sistematică a locurilor potențiale de sângerare, de la alveole la cavitatea orală. Sângerarea difuză în spațiul alveolar, deseori numită hemoragie alveolară difuză (HAD), se poate manifesta cu hemoptizie, chiar dacă nu întotdeauna. Cauzele HAD pot fi clasificate în inflamatorii și neinflamatorii. HAD inflamatorie este cauzată de vasculitele vaselor mici/capilarelor dintr-o varietate de boli, cum ar fi granulomatoza cu poliangeită (Wegener) și poliangeita microscopică. Asemănător, boala sistemică autoimună, cum ar fi lupusul eritematos sistemic (LES), se poate manifesta prin capilarită pulmonară și determină HAD. Anticorpii anti-membrană alveolară bazală, așa cum sunt observați în boala Goodpasture, pot, de asemenea, determina hemoragie alveolară. În perioada imediat următoare unui transplant de măduvă osoasă (TMO), pacienții pot, de asemenea, dezvolta o formă inflamatorie de HAD, care poate să fie dezastruoasă și să pună viața în pericol. Fiziopatologia exactă a acestui proces nu este foarte bine înțeleasă, dar HAD trebuie suspectată la pacienții cu debut brusc de dispnee și hipoxemie în primele 100 de zile după TMO.

Alveolele pot sângera, de asemenea, din cauze neinflamatorii, cel mai frecvent din cauza unor leziuni directe de inhalare. Această categorie include leziuni termice, din surse de foc, inhalarea de substanțe ilegale (ex. cocaina) și inhalarea chimicalelor toxice. Dacă alveolele sunt iritate din cauza oricărui proces, pacienții cu trombocitopenie, coagulopatie și tratamente antiplachetare sau anticoagulante vor prezenta risc crescut de a dezvolta hemoptizie.

Așa cum am menționat anterior, cel mai obișnuit loc al hemoptiziei este sângerarea din căile aeriene mici-mijlocii. Iritarea și lezarea mucoasei bronșice poate conduce la sângerare de volum mic. Hemoptizia mai importantă poate, de asemenea, apărea din cauza apropierii arterei și venei bronșice de căile aeriene, mergând împreună în ceea ce este menționat adeseori ca „mănunchi bronhovascular". În căile aeriene mici, aceste vase de sânge sunt aproape de spațiul aerian și, prin urmare, grade mai mici de inflamație sau leziuni pot determina ruptura vaselor respective în căile aeriene. De notat că, în timp ce hemoragia alveolară difuză apare din capilarele care fac parte din circulația pulmonară de presiune mică, sângerarea bronșică provine, în general,

BIBLIOTECA FUNDEANU

din arterele bronșice, care au presiune sistemică și, prin urmare, sunt predispuse la o sângerare de volum mai mare.

Orice infecție a căilor aeriene poate determina hemoptizie, deși, cel mai des, bronșita acută este cauzată de infecții virale. La pacienții cu antecedente de bronșită cronică, suprainfecțiile bacteriene cu microorganisme ca *Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae* sau *Moraxella catarrhalis* pot determina, de asemenea, hemoptizie. În special pacienții cu bronșiectazii (dilatații permanente și neregularități ale căilor aeriene) sunt predispuși la hemoptizie, din cauza anomaliilor anatomice care aduc arterele bronșice mai aproape de suprafața mucoasei și a stării inflamatorii cronice asociate. O caracteristică obișnuită a pacienților cu fibroză chistică avansată, prototipul de boală pulmonară bronșiectatică, este hemoptizia, care uneori poate pune viața în pericol.

Pneumoniile de orice fel pot cauza hemoptizie. Infecția tuberculoasă, care poate conduce la bronșiectazii sau pneumonie cavitară, este o cauză comună a hemoptiziei la nivel mondial. Pneumonia dobândită din comunitate și abcesul pulmonar pot determina, de asemenea, sângerare. Încă o dată, dacă infecția determină cavitate, există o probabilitate mult mai mare de sângerare, din cauza eroziunii în vasele sangvine. Este mult mai probabil ca infecțiile cu *Staphilococcus aureus* și tulpini Gram-negative (ex. *Klebsilla pneumoniae*) să determine infecții pulmonare necrozante și, astfel, acestea sunt mult mai des asociate cu hemoptizia. Pneumonia anterioară severă poate cauza cicatrici și arhitectură pulmonară anormală, care pot predispune un pacient la hemoptizie cu infecții consecutive.

Chiar dacă nu este observată frecvent în America de Nord, paragonimiaza pulmonară (infecția cu trematodul pulmonar *Paragonimus westermani*) se manifestă deseori cu febră, tuse și hemoptizie. Această infecție reprezintă o problemă de sănătate publică în Asia de Sud-Est și în China și este frecvent confundată cu tuberculoza activă, deoarece tablourile clinice pot fi asemănătoare. Paragonimiaza trebuie luată în considerare la imigranții recenți din zone endemice, cu hemoptizii noi sau recurente. În plus, în Statele Unite ale Americii, există raportări de paragonimiază pulmonară în urma ingestiei de raci și crabi mici.

Alte cauze de iritație a căilor aeriene care determină hemoptizie includ inhalarea chimicalelor toxice, leziuni termice, traumatisme directe din aspirarea în căile aeriene (în special la pacienții intubați) și iritarea prin inhalarea unor corpi străini. Toate aceste etiologii trebuie sugerate de istoricul individual și expunerile pacientului.

Probabil, cancerul bronhopulmonar este cea mai de temut cauză a hemoptiziei, chiar dacă aceasta nu este o manifestare obișnuită a bolii, doar 10% din pacienți având hemoptizie clară la evaluarea inițială. Cancerele dezvoltate în căile respiratorii proximale determină mult mai probabil hemoptizie, deși orice proces malign din torace poate face acest lucru. Deoarece atât carcinomul cu celule scuamoase, cât și carcinomul cu celule mici sunt mai frecvent localizate central și voluminoase, acestea sunt mult mai des o cauză a hemoptiziei. Aceste cancere se pot manifesta cu o hemoptizie abundentă și care pune viața în pericol, din cauza eroziunii în vasele hilare. Tumorile carcinoide, care sunt aproape exclusiv descoperite ca leziuni endobronșice cu mucoasă friabilă, se pot însoți, de asemenea, de hemoptizie.

Pe lângă cancerele primare care se dezvoltă în plămân, și metastazele din parenchimul pulmonar pot sângera. Malignitățile care metastazează uzual în plămâni includ cancerele renal, de sân, de colon, testicular și tiroidian, precum și melanoamele. Deși nu sunt o modalitate obișnuită de manifestare a bolii metastatice, nodulii pulmonari multipli și hemoptizia trebuie să ridice suspiciunea acestei etiologii.

În sfârșit, bolile vascularizației pulmonare pot provoca hemoptizie. Poate cel mai frecvent, insuficiența cardiacă congestivă ce transmite presiunile atriale stângi crescute, dacă este suficient de severă, poate determina ruptura capilarelor alveolare mici. Acești pacienți prezintă rareori sânge roșu aprins, mai des au spută roz, spumoasă sau secreții cu tentă sângerie. Pacienții cu jet de regurgitare mitrală focal pot avea hemoptizie, iar pe radiografia toracică, infiltrate în lobii pulmonari superiori. Se consideră că aceste manifestări sunt cauzate de creșterile presiunii capilare pulmonare, datorate jetului regurgitant. Malformațiile arterio-venoase pulmonare sunt predispuse la sângerare. De asemenea, și embolia pulmonară poate conduce la dezvoltarea hemoptiziei, care este în general asociată cu infarctul pulmonar. Hipertensiunea arterială pulmonară de alte cauze determină rar hemoptizie.

EVALUARE

Ca și în cazul altor semne și simptome, pasul inițial în evaluarea hepotiziei îl constituie anamneza și examinarea fizică amănunțite (**Fig. 3-2**). Așa cum s-a menționat deja, chestionarea trebuie să înceapă cu determinarea sursei sângerării, dacă aceasta este într-adevăr tractul respirator și nu nazofaringele sau tractul gastrointestinal, deoarece aceste surse de sângerare necesită abordări diferite ale evaluării și tratamentului.

ANAMNEZA ȘI EXAMINAREA FIZICĂ

Natura hemoptiziei – are tentă sângerie, secreții purulente, este spută roz, spumoasă sau este sânge clar – poate fi utilă în determinarea etiologiei. În timpul efectuării anamnezei pacientului, trebuie determinați triggerii specifici ai sângerării, precum expunerea inhalatorie recentă sau episoade anterioare de hemoptizie. Hemoptizia lunară la o femeie sugerează hemoptizie catamenială de la endometrioza pulmonară. Volumul hemoptiziei este, de asemenea, important, nu doar pentru determinarea cauzei, ci și pentru evaluarea gradului de urgență în efectuarea manevrelor diagnostice și terapeutice ulterioare. Rareori pacienții exsanghinează de la hemoptizie, dar pot într-adevăr să se „înece" în sângele aspirat. Hemoptizia foarte voluminoasă, denumită *hemoptizie masivă*, este definită variabil ca hemoptizie mai mare de 200-600 cc în 24 de ore.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Hemoptizia masivă trebuie considerată urgență medicală. Urgența medicală legată de hemoptizie depinde atât de cantitatea sângerării, cât și de severitatea bolii pulmonare de bază.

Toți pacienții trebuie întrebați dacă sunt actuali sau foști fumători; acest comportament predispune la bronșită cronică și crește riscul de cancer bronhopulmonar. Este necesară aflarea informațiilor privind semnele și simptomele sugestive pentru infecția tractului respirator – ce includ febră, frisoane și dispnee. Practicianul trebuie să întrebe pacientul despre expunerea recentă la substanțe inhalante sau utilizarea substanțelor ilegale, precum și despre factorii de risc pentru tromboembolism venos.

Pot fi relevante pentru cauza hemoptiziei antecedentele de boli maligne sau tratamentul acestora, o boală reumatologică, vasculară sau o afecțiune pulmonară precum bronșiectazia. Deoarece multe dintre cauzele hemoragiei alveolare difuze pot face parte dintr-un sindrom reno-pulmonar, este important ca pacientului să-i fie adresate întrebări specifice privind antecedentele de insuficiență renală.

Examinarea fizică începe cu evaluarea semnelor vitale și saturația în oxigen, pentru a aprecia dacă există vreo dovadă de sângerare ce pune viața în pericol. Tahicardia, hipotensiunea și saturația în oxigen scăzută trebuie să dicteze o evaluare accelerată a hemoptiziei. Este importantă acordarea unei atenții deosebite examinării respiratorii și cardiace și trebuie incluse inspecția nărilor, auscultarea plămânilor și cordului, evaluarea extremităților inferioare pentru edeme simetrice sau asimetrice și evaluarea distensiei venelor jugulare. Degetele hipocratice pot sugera o boală pulmonară, precum cancerul bronhopulmonar sau bronșiectazie, care predispun la hemoptizie. În mod similar, telangiectazia cutaneo-mucoasă trebuie să ridice suspiciunea de malformații arterio-venoase pulmonare.

EVALUAREA DIAGNOSTICĂ

Pentru cei mai mulți pacienți, următorul pas în evaluarea hemoptiziei trebuie să fie o radiografie toracică standard. Dacă sursa sângerării nu este identificată astfel, trebuie realizată o tomografie computerizată (CT) toracică. CT permite o mai bună descriere a bronșiectaziilor, a umplerii alveolare, a infiltratelor cavitare și a maselor tumorale, comparativ cu radiografia toracică; de asemenea, oferă informații suplimentare despre limfadenopatia mediastinală, care poate susține diagnosticul de neoplazie toracică. Practicianul trebuie să ia în considerare protocolul CT pentru evaluarea emboliei pulmonare, dacă anamneza sau examinarea pacientului sugerează că tromboembolismul venos este cauza sângerării.

Analizele de laborator trebuie să includă hemoleucograma completă, pentru evaluarea hematocritului și a numărului de trombocite, precum și testele de coagulare. Sunt

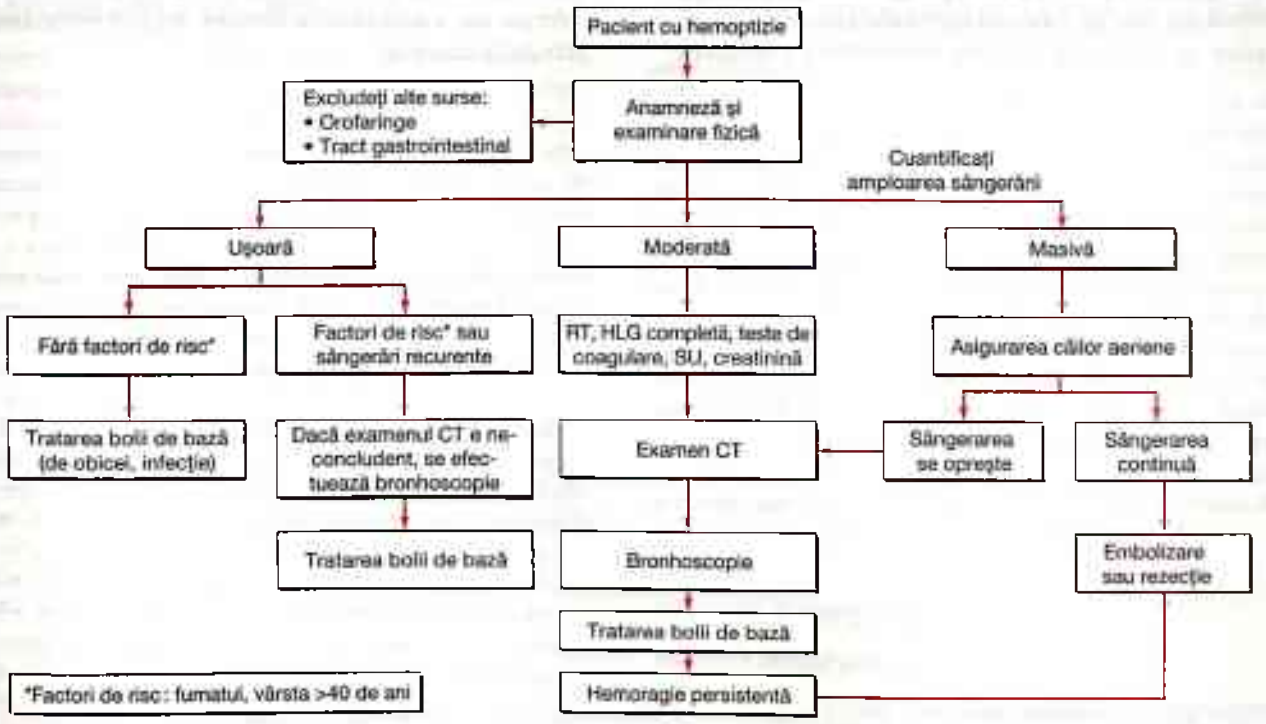


FIGURA 3-2
Schemă – evaluarea hemoptiziei. Arborele decizional pentru evaluarea hemoptiziei. HLG, hemoleucogramă; CT, tomografie computerizată; RT, radiografie toracică, SU, examenul sumar de urină.

necesare evaluarea funcției renale și efectuarea examenului sumar de urină, pentru a investiga posibilitatea existenței sindromului reno-pulmonar, care se manifestă cu hemoptizie. Insuficiența acută renală sau prezența în sumarul de urină a hematiilor ori a resturilor de hematii trebuie să crească suspiciunea de vasculită a vaselor mici; de asemenea, trebuie luate în considerare analize precum anticorpii citoplasmatici antineutrofil (ANCA), anticorpii anti-membrană bazală glomerulară (anti-GBM) și anticorpii antinucleari (ANA). Dacă un pacient produce spută, trebuie realizate colorații Gram și colorații speciale pentru bacteriile acido-rezistente, precum și culturi.

Dacă toate aceste analize sunt irelevante, trebuie luată în considerare bronhoscopia. La orice pacient fumător în antecedente, trebuie realizată examinarea căilor respiratorii, ca parte a evaluării unei noi hemoptizii. Deoarece acești pacienți prezintă risc crescut de carcinom bronhopulmonar, iar leziunile endobronșice sunt adeseori vizualizate necorespunzător pe tomografia computerizată, bronhoscopia trebuie serios luată în calcul, pentru a completa evaluarea pacientului.

TRATAMENT Hemoptizia

În majoritatea cazurilor, tratamentul hemoptiziei variază foarte mult, în funcție de etiologie. În orice caz, hemoptizia masivă, care amenință viața pacientului, necesită în general intervenție de urgență, indiferent de cauză. Primul pas este de a asigura permeabilitatea căilor respiratorii, de obicei prin intubație endotraheală și ventilație mecanică ulterioară. Cum hemoptiziile mai abundente apar din leziuni ale căilor respiratorii, este ideal să poată fi identificat locul sângerării, fie prin imagistică toracică, fie prin bronhoscopie (mai frecvent rigidă decât flexibilă). Scopul este de a izola hemoragia la un singur plămân și de a nu permite spațiilor aeriene prezervate din celălalt plămân să se umple cu sânge, deteriorând ulterior schimbul de gaze. Pacienții trebuie poziționați cu partea plămânului cu hemoragie în jos și, dacă este posibil, în proximitatea căii aeriene a plămânului care sângerează, trebuie plasată o sondă endotraheală cu lumen dublu sau un blocant al căilor aeriene. Aceste intervenții necesită, în general, asistența unui medic anestezist, pneumolog intervenționist sau chirurg toracic.

Dacă sângerarea nu se oprește după tratamentul cauzei principale și odată cu trecerea timpului, hemoptizia severă din arterele bronșice poate fi tratată prin embolizare angiografică a arterei bronșice cauzatoare. Această intervenție trebuie realizată în cazurile cele mai severe de hemoptizie, care amenință viața pacientului, deoarece există riscul de embolizare neintenționată a arterei vertebrale și paraplegie consecutivă acestei proceduri. Leziunile endobronșice pot fi tratate printr-o varietate de intervenții dirijate bronhoscopic, inclusiv cauterizare și terapie cu laser. În situații extreme, se ia în considerare rezecția chirurgicală a regiunii pulmonare afectate. Cele mai multe cauze de hemoptizie se rezolvă prin tratarea infecției sau a procesului inflamator ori prin eliminarea stimulului cauzator.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 4

HIPOXIA ȘI CIANOZA

Joseph Loscalzo

HIPOXIA

Scopul fundamental al sistemului cardio-respirator este de a furniza celulelor O_2 și elemente nutritive și de a îndepărta CO_2 și alți produși de metabolism din ele. Asigurarea corespunzătoare a acestei funcții depinde nu numai de integritatea sistemelor cardiovascular și respirator, ci și de existența numărului adecvat de hematii și a cantității normale de hemoglobină, precum și de respirarea unui gaz cu un conținut adecvat de O_2.

RĂSPUNSURILE LA HIPOXIE

Scăderea disponibilității celulare a O_2 conduce la inhibiția fosforilării oxidative și la intensificarea glicolizei anaerobe. Această trecere de la metabolismul aerob la cel anaerob, numită efectul Pasteur, asigură producerea unei cantități reduse de adenozin 5'-trifosfat (ATP). În caz de hipoxie severă, când producția de ATP este inadecvată pentru a asigura necesitățile energetice de menținere a echilibrelor ionic și osmotic, depolarizarea membranei celulare conduce la influx necontrolat de Ca^{2+} și activarea fosfolipazelor și proteazelor dependente de Ca^{2+}. La rândul lor, aceste evenimente determină balonizarea celulelor și în final moarte celulară.

Adaptările la hipoxie sunt mediate, parțial, de creșterea transcripției genelor ce codifică diverse proteine, precum enzimele glicolitice, cum ar fi fosfogliceratkinaza și fosfofructokinaza, și transportorii de glucoză Glut-1 și Glut-2, dar și factorii de creștere, precum factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF – *vascular endothelial growth factor*) și eritropoietina, care măresc producția de eritrocite. Amplificarea exprimării acestor proteine-cheie indusă de hipoxie este guvernată de factorul 1 de transcripție indus de hipoxie (HIF-1 – *hypoxia-inducible factor*).

În cursul hipoxiei, arteriolele sistemice se dilată, cel puțin parțial, datorită deschiderii canalelor K_{ATP} din celulele musculare netede ale acestora, ca urmare a scăderii concentrației de ATP, indusă de hipoxie. Prin contrast, în celulele musculare netede ale vaselor pulmonare, inhibiția canalelor de K^+ determină depolarizarea, care, la rândul ei, activează canalele de Ca^{2+} cu poartă dependentă de voltaj, și astfel crește concentrația citosolică de $[Ca^{2+}]$, declanșând contracția celulelor musculare netede. Constricția arterială pulmonară indusă de hipoxie face ca sângele să sunteze porțiunile mai slab ventilate ale plămânului și să circule spre cele mai bine ventilate; însă aceasta crește totodată rezistența vasculară pulmonară și postsarcina ventriculară dreaptă.

Efecte asupra sistemului nervos central

Modificările din sistemul nervos central (SNC), în special cele din centrii superiori, reprezintă consecințe deosebit de importante ale hipoxiei. Hipoxia acută produce afectarea judecății, lipsă de coordonare motorie și un tablou clinic asemănător cu cel din intoxicația alcoolică acută. Boala de altitudine se caracterizează prin cefalee secundară vasodilatației cerebrale, simptome gastrointestinale, amețeală, insomnie și oboseală sau somnolență. Constricția arterială pulmonară și uneori venoasă pulmonară determină creșterea permeabilității capilare și edem pulmonar de mare altitudine (HAPE – *high-altitude pulmonary edema*) (Cap. 2), care agravează hipoxia, stimulând mai departe vasoconstricția. Rareori, apare edemul cerebral de mare altitudine (HACE – *high-altitude cerebral edema*), care se manifestă prin cefalee severă și edem papilar și care poate cauza comă. Pe măsură ce hipoxia devine mai severă, sunt afectați și centrii din trunchiul cerebral, iar decesul se produce, de obicei, din cauza insuficienței respiratorii.

CAUZELE HIPOXIEI

Hipoxia respiratorie

Când hipoxia apare din cauza insuficienței respiratorii, Pao_2 scade, iar când insuficiența respiratorie este persistentă, curba disocierii oxigenului de hemoglobină (Hb-O_2) se deplasează spre dreapta, adică la orice nivel al Po_2 tisulare, se eliberează o cantitate semnificativ mai mare de O_2. Hipoxemia arterială, adică reducerea saturației în O_2

a sângelui arterial (Sao_2), și cianoza consecutivă sunt mai marcate dacă scăderea Pao_2 este consecința unei boli pulmonare decât atunci când apare ca urmare a scăderii concentrației oxigenului în aerul inspirat (Fio_2). În ultima situație, $PaCO_2$ scade din cauza hiperventilației induse de anoxie și curba disocierii Hb-O_2 se deplasează spre stânga, limitând scăderea în Sao_2 la orice nivel al PaO_2.

Cea mai frecventă cauză de hipoxie respiratorie este *nepotrivirea ventilație-perfuzie*, ce apare din cauza perfuziei alveolelor slab ventilate. Hipoxemia respiratorie poate fi cauzată și de *hipoventilație*, în acest caz fiind asociată cu creșterea $PaCO_2$ (Cap. 5). Aceste două forme de hipoxie respiratorie sunt, de obicei, corectabile prin administrarea de O_2 100% timp de câteva minute. A treia cauză de hipoxie respiratorie este șuntarea sângelui la nivel pulmonar, din patul arterial către cel venos (*șunt intrapulmonar dreapta-stânga*) din cauza perfuziei porțiunilor neventilate ale plămânilor, cum se întâmplă în caz de atelectazie pulmonară sau de conexiuni arterio-venoase pulmonare. În această situație, Pao_2 scăzută se corectează doar parțial prin administrare de O_2 în concentrație 100%.

Hipoxia secundară altitudinii mari

Pe măsură ce o persoană urcă rapid la 3000 m, reducerea conținutului de O_2 în aerul inspirat (Fio_2) conduce la scăderea Po_2 alveolare la aproximativ 60 mmHg și apare afecțiunea denumită *boală de altitudine (rău de mare altitudine)* (vezi anterior). La altitudini mai mari, saturația arterială scade rapid și simptomele devin mai severe; la 5000 m, persoanele neaclimatizate nu mai pot funcționa normal, din cauza modificărilor funcționale ale SNC descrise anterior.

Hipoxia secundară șuntului extrapulmonar dreapta-stânga

Din punct de vedere fiziologic, această cauză de hipoxie seamănă cu șuntul intrapulmonar dreapta-stânga, dar este determinată de malformații cardiace congenitale, precum tetralogia Fallot, transpoziția de vase mari și sindromul Eisenmenger. La fel ca în cazul șuntului pulmonar dreapta-stânga, Pao_2 nu poate fi readusă la valori normale prin administrarea de O_2 în concentrație 100%.

Hipoxia din anemie

Reducerea concentrației de hemoglobină sangvină este însoțită de scăderea corespunzătoare a capacității sângelui de a transporta oxigenul. Deși Pao_2 este normală, cantitatea absolută de O_2 transportată pe unitatea de volum sangvin este mai mică. Pe măsură ce sângele trece prin capilare și din el este extrasă cantitatea obișnuită de O_2, valorile Po_2 și a saturației în sângele venos scad mai mult decât în mod normal.

Intoxicația cu monoxid de carbon (CO)

Hemoglobina combinată cu CO (carboxihemoglobină, COHb) nu este disponibilă pentru transportul O_2. În plus, prezența COHb deplasează curba disocierii Hb-O_2 spre stânga, astfel încât O_2 este eliberat doar la tensiuni mici, ceea ce contribuie la agravarea hipoxiei tisulare.

Hipoxia circulatorie

La fel ca în hipoxia din anemie, Pao_2 este de obicei normală, dar valorile Po_2 venoase și tisulare sunt reduse, din cauza perfuziei tisulare scăzute și a extracției crescute a O_2 la nivel tisular. Această fiziopatologie determină o creștere a diferenței (gradientului) dintre concentrațiile de O_2 din sângele arterial și cel venos mixt, numită și gradient a-v-O_2. Hipoxia circulatorie generalizată apare în insuficiența cardiacă și în cele mai multe forme de șoc (Cap. 27).

Hipoxia specifică de organ

Hipoxia circulatorie localizată poate apărea ca urmare a reducerii perfuziei datorată unei obstrucții arteriale, cum este cazul în ateroscleroza localizată la nivelul oricărui pat vascular, sau ca o consecință a vasoconstricției, cum se observă în fenomenul Raynaud. Hipoxia localizată poate fi și consecința obstrucției venoase și a expansiunii rezultante a lichidului interstițial, ce determină compresiune arteriolară și astfel diminuează fluxul arterial. Edemul, care mărește distanța pe care O_2 trebuie să o parcurgă prin difuziune înainte de a ajunge la celule, poate determina, de asemenea, hipoxie localizată. În încercarea de a menține un nivel adecvat de perfuzie în organele vitale la pacienții cu debit cardiac redus secundar insuficienței cardiace sau șocului hipovolemic, vasoconstricția poate determina reducerea perfuziei membrelor și a tegumentului, cauzând hipoxie în aceste zone.

Creșterea necesarului de O_2

În cazurile în care consumul tisular de O_2 este mărit fără a se produce o creștere corespunzătoare a perfuziei, survine hipoxia tisulară și Po_2 în sângele venos scade. De obicei, tabloul clinic al pacienților cu hipoxie cauzată de intensificarea activității metabolice, de exemplu în febră sau tireotoxicoză, este destul de diferit de cel al pacienților cu alte tipuri de hipoxie: tegumentul este cald și congestionat, din cauza creșterii fluxului sangvin cutanat care disipează căldura excesivă produsă, iar cianoza este de obicei absentă.

Efortul fizic reprezintă un exemplu clasic de creștere a necesarului tisular de O_2. Aceste nevoi crescute sunt în mod normal asigurate prin mai multe mecanisme care acționează simultan: (1) creșterea debitului cardiac și a ventilației și, astfel, a aportului tisular de O_2, (2) direcționarea preferențială a fluxului sangvin către mușchii activi, prin modificarea rezistențelor vasculare în paturile circulatorii ale țesuturilor solicitate de efort, direct și/sau reflex, (3) creșterea extracției O_2 din sângele disponibil și mărirea gradientului arterio-venos al O_2, și (4) reducerea pH-ul tisular și în sângele capilar, cu deplasarea curbei Hb-O_2 spre dreapta și creșterea ratei de

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

disociere a O_2 de hemoglobină. Când capacitatea de compensare a acestor mecanisme este depășită, apare hipoxia, în special în mușchii în activitate.

Utilizarea inadecvată a oxigenului

Cianurile și alte otrăvuri cu acțiune similară cauzează hipoxie celulară. Țesuturile nu mai sunt capabile să utilizeze O_2 și, prin urmare, sângele venos tinde să aibă o tensiune crescută a O_2. Această stare este numită *hipoxie histotoxică*.

ADAPTAREA LA HIPOXIE

O componentă importantă a răspunsului respirator la hipoxie pornește din celulele chemosensibile speciale din glomusurile carotidiene și aortice și din centrul respirator din trunchiul cerebral. Stimularea acestor celule de către hipoxie crește ventilația, mărind eliminarea de CO_2 și poate conduce la alcaloză respiratorie. Când este asociată cu acidoza metabolică secundară producției crescute de acid lactic, scade nivelul bicarbonatului seric (Cap. 38).

Odată cu reducerea Pao_2, rezistența cerebrovasculară scade și fluxul sanguin cerebral crește în încercarea de a menține aportul de O_2 la nivel cerebral. Însă când scăderea Pao_2 este însoțită de hiperventilație și de scăderea $PaCO_2$, crește rezistența cerebrovasculară, scade fluxul sangvin cerebral și hipoxia tisulară se agravează.

Vasodilatația sistemică difuză care apare în hipoxia generalizată determină creșterea debitului cardiac. La pacienții cu afecțiuni cardiace, necesitățile țesuturilor periferice în condițiile unui debit cardiac crescut cauzat de hipoxie pot precipita insuficiența cardiacă congestivă. La pacienții cu cardiopatie ischemică, scăderea Pao_2 poate intensifica ischemia miocardică și agrava suplimentar disfuncția ventriculară stângă.

Unul dintre mecanismele importante de compensare pentru hipoxia cronică este reprezentat de creșterea concentrației de hemoglobină și a numărului de hematii în sângele circulant, adică policitemie secundară măririi producției de eritropoietină. La persoanele cu hipoxemie cronică datorată rezidenței prelungite la altitudine mare (>4200 m), apare o afecțiune denumită *rău de munte cronic*. Această tulburare se caracterizează prin ritm respirator lent, diminuarea activității centrului respirator, scăderea ventilației, eritrocitoză, cianoză, stare de slăbiciune, hipertrofie ventriculară dreaptă secundară hipertensiunii pulmonare și chiar stupor.

CIANOZA

Cianoza înseamnă colorarea albăstruie a tegumentului și a mucoaselor, ca urmare a creșterii cantității de hemoglobină redusă (hemoglobină dezoxigenată) sau derivați de hemoglobină (ex. methemoglobina sau sulfhemoglobina) în vasele sangvine mici din țesuturile respective. De obicei, este mai marcată la nivelul buzelor, al patului unghial, urechilor și eminențelor malare. Cianoza, mai ales dacă a apărut recent, este detectată mai frecvent de un membru al familiei decât de pacient. Tegumentul roșiatic ce caracterizează policitemia vera trebuie diferențiat de cianoza adevărată discutată în capitolul de față. Creșterea concentrației de carboxihemoglobină (COHb) produce o colorație vișinie a obrajilor, și nu cianoză.

Intensitatea cianozei depinde de culoarea pigmentului cutanat și de grosimea tegumentului, precum și de starea capilarelor cutanate. Detectarea clinică precisă a prezenței și a intensității cianozei este dificilă, după cum au dovedit studiile de oximetrie. În anumite cazuri, cianoza centrală poate fi detectată sigur când Sao_2 a scăzut la 85%; în altele, în special la persoanele cu pielea de culoare închisă, ea poate să nu fie detectată până nu scade la 75%. În ultimele cazuri, examinarea mucoasei orale și a conjunctivelor este mai utilă decât examinarea tegumentului pentru detectarea cianozei.

Creșterea cantității de hemoglobină redusă în vasele cutaneo-mucoase, care produce cianoză, poate fi cauzată fie de creșterea cantității de sânge venos ca rezultat al dilatării venulelor și terminațiilor venoase ale capilarelor, fie de reducerea Sao_2 a sângelui capilar. În general, cianoza devine evidentă când concentrația hemoglobinei reduse în sângele capilar depășește 40 g/L (4 g/dL).

La producerea cianozei contează cantitatea *absolută* (nu cea *relativă*) de hemoglobină redusă. Astfel, la un pacient cu anemie severă, cantitatea *relativă* de hemoglobină redusă în sângele venos poate fi foarte mare, dacă se ține cont de cantitatea totală de hemoglobină sangvină. Însă, deoarece concentrația celei din urmă este foarte mică, cantitatea *absolută* de hemoglobină redusă este și ea mică și, astfel, pacienții cu anemie severă și desaturare arterială *marcată* pot să nu prezinte cianoză. Invers, cu cât cantitatea de hemoglobină totală este mai mare, cu atât este mai puternică tendința de a dezvolta cianoză; astfel, pacienții cu policitemie semnificativă sunt cianotici la valori mai crescute ale Sao_2 comparativ cu pacienții care au valori normale ale hematocritului. De asemenea, congestia pasivă locală, care determină o creștere a cantității totale de hemoglobină redusă în vasele dintr-o anumită zonă, poate provoca cianoza. Aceasta se observă și atunci când în sânge se găsește hemoglobină nefuncțională, precum methemoglobina sau sulfhemoglobina.

Cianoza poate fi de tip central sau de tip periferic. În cianoza de tip *central*, Sao_2 este scăzută sau este prezent un derivat anormal de hemoglobină și sunt afectate atât mucoasele, cât și tegumentul. Cianoza *periferică* este cauzată de o încetinire a fluxului sanguin și extracția anormal de mare a O_2 din sângele arterial cu saturație normală; apare ca urmare a vasoconstricției și diminuării fluxului sangvin periferic, așa cum se întâmplă în caz de expunere la frig, stări de șoc, insuficiență congestivă și boală vasculară periferică. Adeseori, în aceste situații, mucoasele orală și lingvală nu sunt afectate. Diferențierea clinică între cianoza centrală și

cea periferică poate fi dificilă, iar în afecțiuni precum șocul cardiogen asociat cu edem pulmonar, pot coexista ambele tipuri.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Cianoza centrală

(Tabelul 4-1) Scăderea Sao_2 este consecința reducerii marcate a Pao_2. Această reducere poate fi produsă prin scăderea Fio_2 fără hiperventilație alveolară compensatorie suficientă pentru menținerea Po_2 alveolare. Cianoza devine de obicei manifestă în cursul ascensiunilor la altitudinea de 4000 m.

Disfuncția pulmonară severă, prin perfuzia zonelor pulmonare neventilate sau slab ventilate sau ca urmare a hipoventilației alveolare, reprezintă o cauză frecventă de cianoză centrală (Cap. 5). Această stare poate apărea acut, ca în pneumonia severă ori în edemul pulmonar, sau cronic, cum se întâmplă în bolile pulmonare cronice (ex. emfizem). În ultima situație, policitemia secundară este în general prezentă și poate apărea hipocratismul digital (vezi mai jos). O altă cauză a reducerii Sao_2 este șuntarea sângelui venos sistemic în *circulația arterială*. Anumite forme de boală cardiacă congenitală sunt asociate cu cianoză prin acest mecanism (vezi mai sus).

Fistulele arterio-venoase pulmonare pot fi congenitale sau dobândite, solitare sau multiple, microscopice sau masive. Severitatea cianozei produsă de aceste fistule depinde de dimensiunea și numărul acestora. Acestea apar frecvent în telangiectezia hemoragică ereditară. Scăderea Sao_2 și cianoza pot apărea și la anumiți pacienți cu ciroză, probabil din cauza fistulelor arterio-venoase pulmonare sau a anastomozelor între vena portă și vena pulmonară.

La pacienții cu șunturi dreapta-stânga cardiace sau pulmonare, prezența și severitatea cianozei depind de dimensiunea șuntului în raport cu fluxul sangvin sistemic, precum și de saturația în Hb-O_2 a sângelui venos. Odată cu creșterea extracției sangvine de O_2 în mușchii în activitate, sângele venos se întoarce în cordul drept mai nesaturat decât în repaus, iar șuntarea acestui sânge intensifică cianoza. Policitemia secundară apare frecvent la pacienții cu aceste caracteristici și contribuie la producerea cianozei.

Cianoza poate fi cauzată de cantități mici de methemoglobină circulantă (Hb Fe^{3+}) și de cantități și mai mici de sulfhemoglobină; ambele derivate de hemoglobină sunt incapabile de a lega oxigenul. Chiar dacă sunt cauze rare de cianoză, aceste tipuri de hemoglobină anormală trebuie căutate prin spectroscopie atunci când cianoza nu este integral explicată printr-o disfuncție a sistemelor circulator și respirator. În general, pacienții cu aceste afecțiuni nu au degete hipocratice.

TABELUL 4-1

CAUZELE CIANOZEI
Cianoză centrală
Scăderea saturației arteriale în oxigen
Scăderea presiunii atmosferice – altitudine mare
Disfuncție pulmonară
Hipoventilație alveolară
Dezechilibru ventilație perfuzie (perfuzia alveolelor hipoventilate)
Afectarea difuziunii oxigenului
Șunturi anatomice
Anumite tipuri de boli cardiace congenitale
Fistule arterio-venoase pulmonare
Multiple șunturi intrapulmonare mici
Hemoglobină cu afinitate scăzută pentru oxigen
Anomalii ale hemoglobinei
Methemoglobinemie – ereditară, dobândită
Sulfhemoglobinemie – dobândită
Carboxihemoglobinemie (nu produce cianoză veritabilă)
Cianoză periferică
Scăderea debitului cardiac
Expunerea la frig
Redistribuirea fluxului sangvin de la extremități
Obstrucție arterială
Obstrucție venoasă

Cianoza periferică

Probabil cea mai frecventă cauză a cianozei periferice este vasoconstricția normală indusă de expunerea la apă sau aer rece. Când debitul cardiac scade, apare vasoconstricția cutanată ca mecanism compensator, pentru ca sângele să fie redirecționat de la nivelul tegumentului spre cât mai multe zone vitale, precum sistemul nervos central și cordul, și poate apărea cianoza extremităților, chiar dacă saturația sângelui arterial este normală.

Obstrucția arterială la nivelul unei extremități printr-un embol, sau constricția arteriolară, ca în vasospasmul indus de frig (fenomenul Raynaud), determină, în general, paloare și scăderea temperaturii locale, și se poate asocia cu cianoza. Obstrucția venoasă, ca în tromboflebită sau tromboza venoasă profundă, dilată plexurile venoase subpapilare și astfel intensifică cianoza.

ABORDAREA PACIENTULUI Cianoza

Anumite caracteristici sunt importante în stabilirea cauzei cianozei:

1. Este importantă evaluarea momentului apariției cianozei. Cianoza prezentă încă de la naștere sau din copilărie este cauzată, de obicei, de o boală cardiacă congenitală.
2. Trebuie realizată diferențierea între cianoza centrală și cea periferică. Semnele de afectare respiratorie sau cardiovasculară sunt utile. Masajul sau încălzirea ușoară a unei extremități cianotice mărește fluxul sangvin periferic și combate cianoza periferică, nu și cianoza centrală.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

3. Prezența sau absența hipocratismului digital (vezi mai jos) trebuie evaluată. Asocierea cianozei cu degetele hipocratice este frecventă la pacienții cu boală cardiacă congenitală și șunt dreapta-stânga și este observată ocazional la pacienții cu afecțiune pulmonară, precum abcesul pulmonar sau fistulele arterio-venoase pulmonare. În schimb, cianoza periferică sau cianoza centrală instalată acut *nu* se asociază cu hipocratism digital.
4. Trebuie determinate Pao_2 și Sao_2 și, la pacienții cu cianoză la care mecanismul de producere este neclar, trebuie efectuată examinarea spectroscopică a sângelui pentru identificarea tipurilor anormale de hemoglobină (aspect critic în diagnosticul diferențial al cianozei).

HIPOCRATISMUL DIGITAL

Hipertrofia selectivă a segmentelor distale ale degetelor de la mâini și de la picioare din cauza proliferării țesutului conjunctiv, în special pe suprafața dorsală, este denumită *hipocratism digital*; se asociază și cu accentuarea structurii spongioase a bazelor unghiale. Hipocratismul digital poate fi ereditar, idiopatic sau dobândit și se asociază cu diverse boli, precum boală cardiacă congenitală cianogenă (vezi mai sus), endocardită infecțioasă și diverse afecțiuni pulmonare (ex. cancer pulmonar primar și metastatic, bronșiectazii, asbestoză, sarcoidoză, abces pulmonar, fibroză chistică, tuberculoză și mezoteliom), precum și cu anumite boli gastrointestinale (ex. boală intestinală inflamatorie și ciroză hepatică). În anumite cazuri, este ocupațional (ex. persoanele care lucrează cu ciocanul pneumatic).

Degetele hipocratice la pacienții cu cancer pulmonar primar și metastaze pulmonare, mezoteliom, bronșiectazii sau ciroză hepatică se poate asocia cu *osteoartropatie hipertrofică*. În această afecțiune, formarea subperiostală de os nou în diafizele distale ale oaselor lungi ale extremităților cauzează durere și modificări simetrice de tip artritic la nivelul umerilor, genunchilor, gleznelor, articulațiilor mâinilor și al coatelor. Diagnosticul de osteoartropatie hipertrofică poate fi confirmat prin radiografii osoase sau IRM. Deși mecanismul de apariție a hipocratismului digital este neclar, el pare să fie consecința acțiunii unor substanțe care determină dilatarea vaselor de la vârful degetelor, precum și a unor factori de creștere eliberați din precursorii trombocitelor în circulația digitală.

MULȚUMIRI

Dr. Eugene Braunwald este autorul acestui capitol din ediția precedentă. Aici a fost preluată o parte din materialul din ediția a 17-a a tratatului Harrison's Principles of Internal Medicine.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 5

PERTURBĂRILE FUNCȚIEI RESPIRATORII

Edward T. Naureckas ■ Julian Solway

INTRODUCERE

Funcția fundamentală a sistemului respirator este de a oxigena sângele și a elimina dioxidul de carbon din organism, ceea ce necesită ca sângele să vină în contact virtual cu aerul proaspăt pentru a facilita difuziunea gazelor respiratorii între sânge și aer. Acest proces are loc în alveolele pulmonare, unde sângele care curge prin capilarele peretelui alveolar este separat de aerul alveolar printr-o membrană extrem de subțire alcătuită din endoteliu aplatizat și celule epiteliale, prin care gazele respiratorii difuzează și stabilesc un echilibru. Fluxul sangvin prin plămân este unidirecțional, prin intermediul căii vasculare continue, de-a lungul căreia sângele venos absoarbe oxigenul din și elimină CO_2 în aerul inspirat. Prin contrast, calea pentru fluxul aerian ajunge la capăt în pereții alveolari; astfel, spațiul alveolar trebuie să fie ventilat la fiecare respirație, cu aflux de aer proaspăt și reflux de aer alveolar, alternând periodic în funcție de frecvența respiratorie (FR). Pentru a obține enorma suprafață alveolară (obișnuit 70 m^2) în vederea realizării difuziunii sânge-gaz în interiorul volumul modest al cavității toracice (obișnuit 7 L), natura a distribuit atât fluxul de sânge, cât și ventilația printre milioane de alveole mici, prin ramificarea mai multor generații ale arterei pulmonare și ale căilor respiratorii bronșice. Ca o consecință a variației de lungime și calibru a acestor căi și a efectelor gravitației, fluctuațiilor presiunii respiratorii și constrângerilor anatomice din partea peretelui toracic, există o variație a ventilației și perfuziei relative în rândul alveolelor. Deloc surprinzător, pentru ca plămânul să fie mai eficient în schimbul de gaze, ventilația aerului proaspăt dintr-o anumită alveolă trebuie adaptată la perfuzia sa.

Pentru ca sistemul respirator să reușească să realizeze oxigenarea sângelui și eliminarea dioxidului de carbon, el trebuie să fie capabil să producă ventilația plămânului la fiecare respirație pentru a împrospăta aerul alveolar, să asigure perfuzia fiecărei alveole într-o modalitate proporțională cu ventilația acesteia și să permită difuziunea adecvată a gazelor respiratorii între aerul alveolar și sângele capilar. Mai mult, trebuie să fie capabil să facă față creșterilor necesarului de absorbție a O_2 sau de eliminare a CO_2 impuse de necesitățile metabolice sau dezechilibrul acido-bazic. Date fiind aceste numeroase cerințe pentru desfășurarea normală a activității, nu este surprinzător că multe boli perturbă funcția respiratorie. Aici sunt luați în considerare foarte detaliat factorii fiziologici determinanți ai ventilației și perfuziei pulmonare și modalitatea în care distribuția lor adecvată și difuziunea rapidă a gazelor permit schimburile gazoase normale. De asemenea, se prezintă modul în care bolile frecvente afectează funcționarea normală și, astfel, deteriorează schimbul de gaze – sau, cel puțin, determină creșterea activității mușchilor respiratori sau a miocardului pentru a menține funcția respiratorie în parametrii adecvați.

VENTILAȚIA

Este util să ne gândim la sistemul respirator ca fiind alcătuit din trei componente cu funcții independente – plămânul incluzând căile aeriene proprii, sistemul neuromuscular și peretele toracic; ultimul cuprinde tot ce nu este plămân sau sistem neuromuscular activ. Astfel, masa mușchilor respiratori este parte din peretele toracic, în timp ce forța pe care o generează este parte din sistemul neuromuscular; abdomenul (mai ales un abdomen obez) și cordul (în special un cord mărit) aparțin, în acest caz, peretelui toracic. Fiecare din aceste trei componente are proprietăți mecanice care sunt corelate cu volumul anexat sau, în cazul sistemului neuromuscular, cu volumul sistemului respirator pe care îl activează și cu frecvența modificării acestui volum (ex. debitul).

PROPRIETĂȚILE MECANICE CORELATE CU VOLUMUL – PROPRIETĂȚILE STATICE

Figura 5-1 arată proprietățile corelate cu volumul ale fiecărei componente a sistemului respirator. Din cauza tensiunii superficiale de la interfața aer-lichid dintre surfactantul alveolar și aerul alveolar și a reculului elastic a țesutului pulmonar în sine, plămânul necesită o diferență de presiune transmurală pozitivă între aerul alveolar și suprafața sa

Scanned with OKEN Scanner

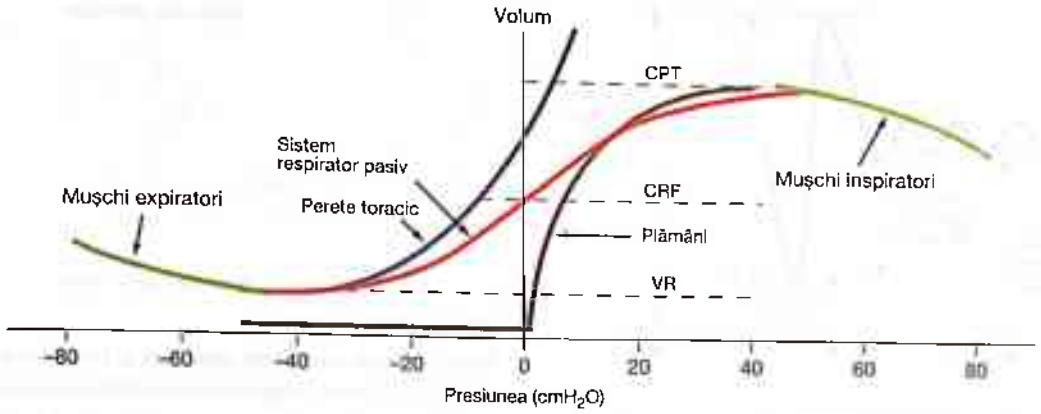


FIGURA 5-1

Curbele presiune-volum pentru plămânul izolat, peretele toracic izolat, sistemul respirator integral, mușchii inspiratori și mușchii expiratori. CRF, capacitate reziduală funcțională; VR, volum rezidual; CPT capacitate pulmonară totală.

pleurală pentru a rămâne plin cu aer; această diferență este numită presiunea de recul elastic a plămânului și crește odată cu volumul pulmonar. Important, plămânul devine mai degrabă rigid la volume pulmonare mari, așadar modificări relativ mici ale volumului sunt însoțite de modificări mari ale presiunii transpulmonare; prin contrast, plămânul este compliant la volume pulmonare mici, inclusiv la acelea la care se produce normal fiecare respirație. La presiune de umplere zero, chiar și plămânii normali rețin o cantitate de aer în alveole. Aceasta se produce deoarece căile aeriene periferice mici din plămâni sunt menținute deschise prin tragere radiară în exterior de către parenchimul pulmonar plin cu aer atașat adventicei; deoarece plămânii se dezumflă în timpul expirației, aceste căi aeriene mici sunt menținute deschise progresiv din ce în ce mai puțin și în cele din urmă se închid, menținând captivă în alveole o cantitate de aer. Acest efect poate fi exagerat odată cu vârsta și în special în bolile obstructive ale căilor aeriene, determinând blocarea aerului într-un volum pulmonar destul de mare.

Comportamentul elastic al peretelui toracic pasiv (adică în absența activării neuromusculare) diferă semnificativ de cel a plămânului. Întrucât plămânii au tendința de a se dezumfla total fără acțiunea presiunii de distensie (transmurală), peretele toracic cuprinde un volum mare când presiunea pleurală egalizează presiunea de la suprafața corpului (atmosferică). Mai mult, peretele toracic este compliant la volume de închidere mari, extinzându-se ușor și mai mult ca răspuns la creșterea presiunii transmurale. Peretele toracic rămâne compliant și la presiuni transmurale negative mici (când presiunea pleurală scade ușor sub presiunea atmosferică), dar cum volumul cuprins de peretele toracic devine destul de mic ca răspuns la presiunile transmurale negative, peretele toracic pasiv devine rigid ca urmare a: presiunii exercitate de coaste și mușchii intercostali, întinderii diafragmatice, deplasării conținutului abdominal, încordării ligamentelor și a articulațiilor. În circumstanțe normale, plămânul și peretele toracic pasiv cuprind în esență același volum, singura diferență dintre acestea fiind volumul lichidului pleural și al parenchimului pulmonar (ambele destul de mici). Astfel, și din cauza funcționării plămânului și a peretelui toracic în serii mecanice, presiunea necesară pentru deplasarea sistemului respirator pasiv (plămâni + perete toracic) la orice volum este suma dintre presiunea de recul elastic a plămânilor și presiunea transmurală de la nivelul peretelui toracic. Când este reprezentată grafic în funcție de volumul sistemului respirator, această relație ia o formă sigmoidă și se manifestă prin rigiditate la volume pulmonare mari (conferită de plămân), rigiditate la volume pulmonare mici (conferită de peretele toracic și uneori, de închiderea căilor aeriene) și complianță în intervalul de mijloc al volumelor pulmonare. Există și un punct de repaus pasiv al sistemului respirator, obținut când presiunea gazului alveolar egalizează presiunea suprafeței corporale (când presiunea sistemului transrespirator este zero). La acest volum (denumit *capacitate reziduală funcțională* [CRF]), reculul exterior al peretelui toracic este echilibrat de reculul interior al plămânului. Deoarece aceste reculuri sunt transmise prin lichidul pleural, ultimul este tras simultan atât spre interior, cât și spre exterior la CRF și, astfel, presiunea sa scade sub presiunea atmosferică (obișnuit, –5 cm H_2O).

Sistemul respirator pasiv normal se echilibrează la CRF și rămâne acolo unde a fost, dacă nu intră în acțiune mușchii respiratori. Mușchii inspiratori acționează asupra peretelui toracic pentru a genera echivalentul presiunii pozitive la nivelul plămânilor și al peretelui toracic pasiv, în timp ce mușchii expiratori generează echivalentul presiunii transrespiratorii negative. Presiunile maximale pe care aceste grupe de mușchi le pot genera variază în funcție de volumul pulmonar la care acționează, ca urmare a relațiilor lungime-tensiune în sarcomerele mușchilor striați și a modificărilor în ceea ce privește avantajele mecanice, după cum unghiurile de inserție se modifică odată cu volumul pulmonar. (Fig 5-1). Nu în ultimul rând, în condiții normale, mușchii respiratori își îndeplinesc foarte bine rolurile lor și generează o forță mai mult decât adecvată pentru a conduce sistemul respirator la extremele rigidității, determinate

Scanned with OKEN Scanner

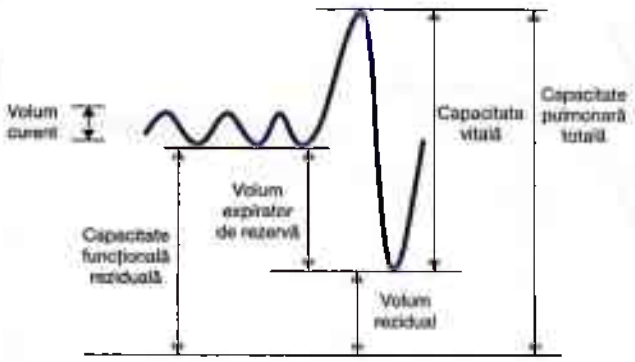


FIGURA 5-2
Spirogramă ce ilustrează o manevră lentă de măsurare a capacității vitale și a diverselor volume pulmonare.

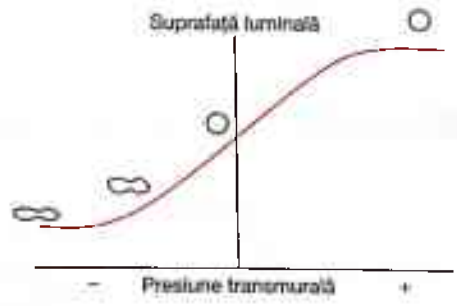


FIGURA 5-3
Relația dintre suprafață luminală și presiunea transmurală. Presiunea transmurală reprezintă diferența de presiune la nivelul pereților căilor respiratorii, din interior spre exterior.

de plămân (capacitatea pulmonară totală [CPT]) sau de peretele toracic ori de închiderea căilor respiratorii (volumul rezidual [VR]). Important, ultima previne întotdeauna golirea completă a plămânului adult în condiții normale. Excursia între umplerea pulmonară totală cu aer și umplerea minimă se numește capacitate vitală (CV; **Fig. 5-2**) și este observată ca diferența dintre volumele între două extreme de rigiditate fără legătură – una determinată de plămân (CPT) și cealaltă determinată de peretele toracic sau căile aeriene (VR). Astfel, chiar dacă CV este ușor de măsurat (vezi mai jos), ea spune puține despre proprietățile intrinseci ale sistemului respirator. După cum vom vedea, pentru un clinician, este mult mai util să cunoască valorile CPT și VR separat.

PROPRIETĂȚILE MECANICE CORELATE CU DEBITUL – PROPRIETĂȚILE DINAMICE

Peretele toracic pasiv și sistemul neuromuscular activ manifestă comportamente mecanice corelate cu frecvența modificării volumului, dar acestea devin importante din punct de vedere cantitativ doar la frecvențe respiratorii mai mari decât cele fiziologice (ex. în timpul ventilației mecanice cu frecvență crescută) și, de aceea, acest subiect nu va fi abordat aici. În schimb, proprietățile dinamice ale fluxului aerian pulmonar determină în mod substanțial capacitatea ventilatorie și contribuie semnificativ la lucrul mecanic respirator, și adeseori sunt afectate în diverse boli. Prin urmare, este foarte important ca aceste proprietăți să fie înțelese.

La fel ca în cazul fluxului oricărui fluid (gaz sau lichid) prin orice tub, menținerea fluxului de aer în cadrul căilor respiratorii pulmonare necesită un gradient de presiune care scade de-a lungul direcției fluxului, a cărui valoare este determinată de frecvența fluxului și rezistența de frecare la flux. În timpul unei respirații liniștite, gradienții de presiune care conduc fluxul inspirator sau expirator sunt mici, ca urmare a rezistenței de frecare foarte mici a căilor aeriene pulmonare normale (normal < 2 cm H_2O/L pe secundă). Oricum, în timpul expirației rapide, alt fenomen reduce fluxul sub cel așteptat atunci când rezistența de frecare ar fi singurul impediment. Acest fenomen se numește limitare dinamică a fluxului de aer și apare deoarece căile aeriene bronșice prin care aerul este expirat sunt mai mult predispuse la colabare decât rigide (Fig 5-3). O caracteristică anatomică importantă a căilor aeriene pulmonare este structura de ramificație arborescentă. În timp ce căile aeriene ale fiecărei generații succesive, de la cele mai apropiate (traheea) la cele mai îndepărtate (bronșiole respiratorii), sunt mai mici decât cele ale generației anterioare, numărul lor crește exponențial, astfel încât aria însumată a secțiunii transversale a căilor respiratorii devine foarte mare spre periferia pulmonară. Deoarece debitul (volum/timp) este constant de-a lungul arborelui respirator, viteza fluxului de aer (debit/aria transversală totală) este mult mai mare în căile aeriene centrale decât în cele periferice. În timpul expirației, gazele care pleacă din alveole trebuie să prindă viteză pentru a ajunge până la cavitatea orală. Energia necesară pentru accelerația „convectivă" este extrasă din componenta energiei aerului manifestată ca presiune locală și, ca urmare, scad: presiunea transmurală intraluminală (efectul Bernouli), presiunea transmurală a căilor respiratorii, dimensiunile căilor respiratorii (Fig 5-3) și debitul. Dacă cineva încearcă să expire mai puternic, viteza locală crește mai mult și reduce dimensiunea căilor respiratorii, nedeterminând o creștere netă a debitului. În aceste circumstanțe, debitul a atins valoarea maximă posibilă sau limita de debit. Plămânul prezintă în mod normal asemenea limitare dinamică a fluxului aerian. Valoarea maximă a debitului este corelată cu densitatea gazului, secțiunea transversală a căii aeriene și distensibilitatea, presiunea de recul elastic a plămânului și pierderea presiunii de frecare la locul limitării debitului căii aeriene. În condiții normale, debitul expirator maximal scade odată cu volumul pulmonar (Fig 5-4), în primul rând din cauza dependenței presiunii de recul pulmonar de volumul pulmonar (Fig 5-1). În fibroza pulmonară, presiunea de recul pulmonar este crescută la orice volum pulmonar și, astfel, debitul expirator maxim este relativ crescut când este luat în considerare în relație cu volumul pulmonar. Invers, în emfizem, presiunea de recul pulmonar este redusă, acesta fiind mecanismul principal prin care

Scanned with OKEN Scanner

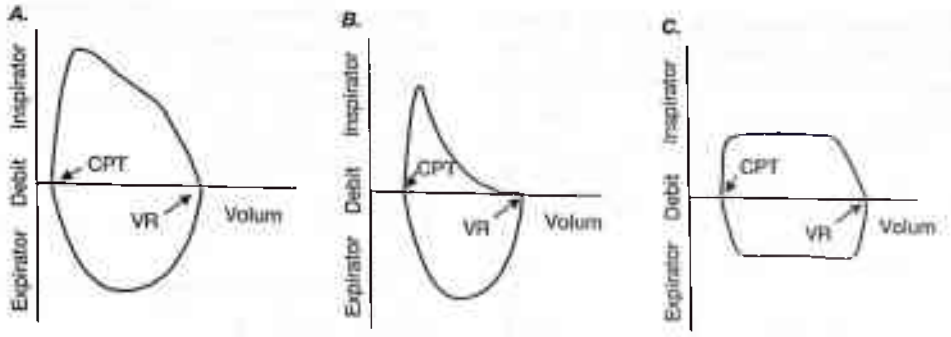


FIGURA 5-4
Buclele debit-volum. ***A.*** Normal. ***B.*** Obstrucția căilor respiratorii. ***C.*** Obstrucția centrală fixă a căilor respiratorii. VR, volum rezidual; CPT, capacitate pulmonară totală.

scade debitul expirator maxim. Afecțiunile care îngustează lumenul căilor respiratorii la orice presiune transmurală, precum astmul sau bronșita cronică, sau cele care determină colabarea excesivă a căilor respiratorii, cum este traheomalacia, reduc, de asemenea, debitul expirator maxim.

Efectul Bernoulli acționează și în timpul inspirației, dar cu cât presiunile pleurale negative din timpul inspirației produc scăderea presiunii în afara căilor respiratorii, cu atât crește astfel presiunea transmurală și este stimulată expansiunea căilor aeriene. Astfel, limitarea fluxului aerian inspirator apare rareori din cauza bolii difuze a căilor respiratorii pulmonare. Invers, îngustarea căilor respiratorii extratoracice (ex.din cauza adenomului traheal sau a stricturii post-traheostomie) poate conduce la limitarea fluxului aerian inspirator (Fig. 5-4).

Fenomenul limitării fluxului, importanța dimensiunii și distensibilității căilor aeriene și presiunea din amonte (presiunea de recul elastic pulmonar pentru expirația forțată) pot fi ușor apreciate prin inspir pe nas, cu efort mic, mediu sau substanțial. Dacă cineva menține nările relaxate, creșterea de la efort inspirator mic la mediu crește fluxul inspirator prin nas, dar inspirul mai puternic nu va crește probabil fluxul aerian inspirator nazal mai mult, ci mai degrabă va duce la colabarea nărilor, o manifestare a limitării fluxului aerian dinamic. O persoană poate să-și mărească fluxul aerian inspirator nazal prin dilatarea nărilor folosind mușchii aripilor nazale. Astfel crește suprafața nazală (scăzând viteza pentru un flux nazal dat) și se rigidizează pereții narinari (reducând îngustarea lor ca răspuns la presiunea transmurală). Benzile nazale folosite uneori de jucătorii de fotbal au același efect. La pacienții cu apnee în somn obstructivă (ASO), o cale aeriană faringiană îngustată și excesiv de compliantă colabează ca răspuns la presiunea transmurală negativă generată de efectul Bernoulli și de pierderea presiunii de frecare inspiratorii la nivel nazal (ceea ce reprezintă motivul pentru care o infecție respiratorie superioară agravează deseori ASO). Creșterea presiunii de conducere în amonte, prin care aceste fenomene scad presiunea gazului intrafaringian odată cu presiunea căii aeriene nazale pozitivă, menține presiunea faringiană transmurală pozitivă, prevenind limitarea fluxului aerian inspirator. Limitarea fluxului aerian inspirator în nasul sau în faringele pacienților cu ASO este aproape paralelă cu limitarea fluxului expirator în plămân.

LUCRUL MECANIC RESPIRATOR

La persoanele sănătoase, sarcinile elastice (corelate cu modificarea volumului) și dinamice (corelate cu debitul), care trebuie să fie depășite pentru a se produce ventilația plămânilor în repaus, sunt mici, iar lucrul mecanic necesar al mușchilor respiratori este minimal. Totuși, lucrul mecanic respirator poate crește considerabil, din cauza fie a creșterii substanțiale a necesității de ventilație, fie a creșterii anormale a sarcinii mecanice, fie a ambelor. Așa cum se arată mai jos, frecvența ventilatorie este în primul rând stabilită de necesitatea de a elimina dioxidul de carbon și, astfel, ventilația crește în cursul efortului (uneori, de peste 20 de ori) și în timpul acidozei metabolice ca un răspuns compensator. În mod natural, efortul necesar pentru a învinge elasticitatea sistemului respirator crește odată cu profunzimea și frecvența respirațiilor, în timp ce efortul necesar pentru învingerea sarcinii dinamice crește odată cu ventilația totală. O creștere mică a ventilației este dobândită cel mai eficient prin creșterea volumul respirator, nu a frecvenței respiratorii, care este răspunsul ventilator normal la un nivel mai mic de efort. La intensități crescute ale efortului, respirațiile profunde persistă, dar crește și frecvența respiratorie. Tiparul ales de controllerul respirației minimizează lucrul mecanic respirator.

Lucrul mecanic respirator crește și atunci când boala reduce complianța sistemului respirator sau îi crește rezistența la fluxul aerian. Prima situație apare frecvent în bolile parenchimului pulmonar (procese interstițiale sau fibroză, boli cu umplere alveolară, precum edemul pulmonar ori pneumonia, sau rezecția extinsă a plămânului), iar ultima apare în bolile obstructive ale căilor respiratorii, precum astmul, bronșita cronică, emfizemul și fibroza chistică. Mai mult, obstrucția severă a căilor aeriene poate reduce din punct de vedere funcțional complianța sistemului respirator prin

determinarea hiperinflației dinamice. În acest caz, fluxurile expiratorii încetinite de afecțiunea obstructivă pot deveni insuficiente pentru a permite expirația completă în timpul fazei expiratorii a respirației; ca rezultat, „capacitatea reziduală funcțională" de la care pornește următoarea inspirație este mai mare decât CRF statică. Odată cu repetarea expirațiilor incomplete în fiecare ciclu respirator, CRF de lucru devine crescută dinamic, uneori la un nivel care se apropie de CPT. La aceste volume pulmonare crescute, sistemul respirator este mult mai puțin compliant decât la volume respiratorii normale și, astfel, lucrul mecanic elastic al fiecărei respirații este, de asemenea, crescut. Hiperinflația pulmonară dinamică ce însoțește obstrucția severă a fluxului aerian îi determină pacientului senzația de dificultate în inspirație – deși anomalia fiziopatologică de bază este obstrucția fluxului aerian expirator.

ADECVAREA VENTILAȚIEI

Așa cum s-a menționat anterior, sistemul de control respirator care stabilește frecvența respirației răspunde la semnale chimice, cum sunt presiunile arteriale ale dioxidului de carbon și ale oxigenului și pH-ul sanguin, și la necesități volitive, cum ar fi nevoia de a inhala profund înaintea interpretării unei arii lungi la trompetă. Perturbările ventilației sunt discutate în Cap. 22. Aici, ne concentrăm pe relația dintre ventilația plămânului și eliminarea dioxidului de carbon.

La sfârșitul fiecărei expirații, căile respiratorii sunt umplute cu aerul alveolar care nu a ajuns în cavitatea orală când fluxul expirator s-a oprit. În timpul următoarei inspirații, aerul proaspăt intră imediat în arborele respirator prin cavitatea orală, dar aerul care intră mai întâi în alveole la începutul inspirației este același aer alveolar din căile aeriene care tocmai a părăsit alveolele. Astfel, aerul proaspăt nu intră în alveole până când volumul corespunzător căilor respiratorii nu a fost inspirat. Acest volum este numit spațiul mort anatomic. Respirația liniștită cu volume mai mici decât spațiul mort anatomic nu introduce deloc aer proaspăt în alveole; doar acea parte din volumul inspirator (V_T) care are valoare mai mare decât spațiul mort (V_M) introduce aer proaspăt în alveole. Important, spațiul mort poate fi suplimentar crescut funcțional dacă o parte a volumului inspirat este oferită unei părți a plămânului care nu primește flux sangvin pulmonar și, astfel, nu poate contribui la schimbul de gaze, cum se întâmplă în porțiunea de plămân aflată distal față de un embol pulmonar mare. Astfel, ventilația expirată pe minut ($\dot{V}_E = V_R \times FR$) include o componentă a ventilației spațiului mort ($\dot{V}_M = V_M \times FR$) și o componentă a ventilației gazului alveolar proaspăt ($\dot{V}_A = [V_R - V_M] \times FR$). Eliminarea dioxidului de carbon din alveole este egală cu $\dot{V}_A$ ori diferența dintre fracția de CO_2 din aerul inspirat (zero, în esență) și cea din aerul alveolar (de obicei, ~5,6 % după aplicarea corecției de umidificare a aerului inspirat, corespunzătoare presiunii de 40 mm Hg). În starea de echilibru, fracția alveolară a CO_2 este egală cu producția metabolică de CO_2 împărțită la ventilația alveolară. Deoarece, așa cum se arată mai departe, tensiunile CO_2 alveolară și arterială sunt egale și deoarece controllerul respirator se străduiește să mențină P_{CO_2} arterială (Pa_{CO_2}) la ~40 mmHg, adecvarea ventilației alveolare este reflectată în Pa_{CO_2}. Dacă Pa_{CO_2} scade mult sub 40 mmHg, este prezentă hiperventilația alveolară, iar dacă Pa_{CO_2} depășește 40 mmHg, apare hipoventilația alveolară. Insuficiența ventilatorie este caracterizată prin hipoventilație alveolară extremă.

Ca o consecință a absorbției oxigenului din aerul alveolar în sângele capilar, presiunea oxigenului alveolar scade sub cea a aerului inspirat. Rata de absorbție a oxigenului (determinată de consumul de oxigen necesar metabolismului corpului) este corelată cu rata medie a producției metabolice de dioxid de carbon, iar raportul lor, denumit „coeficient respirator" ($R = \dot{V}CO_2 / \dot{V}O_2$), depinde mult de resursele care sunt metabolizate. Pentru o dietă tipic americană, R este de obicei aproximativ 0,85, și este absorbit mai mult oxigen decât este excretat CO_2. Împreună, aceste fenomene permit estimarea presiunii oxigenului alveolar, potrivit relației următoare, cunoscută ca ecuația gazelor alveolare:

$$Pa_{O_2} = Fi_{O_2} \times (P_{atm} - P_{H_2O}) - Pa_{CO_2}/R$$

Ecuația gazelor alveolare subliniază și influențele fracției oxigenului inspirat (Fi_{O_2}), presiunii atmosferice (P_{atm}) și presiunii vaporilor de apă (P_{H_2O} = 47 mmHg la 37°C) în plus față de ventilația alveolară (care stabilește Pa_{O_2}) în determinarea Pa_{O_2}. O implicație a ecuației gazelor alveolare este aceea că hipoxemia arterială severă rareori apare ca o consecință pură a hipoventilației alveolare la nivelul mării în timpul respirării aerului. Potențialul hipoventilației alveolare de a induce hipoxemie severă la o persoană cu plămâni normali crește pe măsură ce P_{atm} scade odată cu creșterea altitudinii.

SCHIMBUL DE GAZE

DIFUZIUNEA

Pentru ca oxigenul să ajungă la țesuturile periferice, el trebuie să treacă din aerul alveolar în sângele capilarelor alveolare prin difuziune prin membrana alveolară. Întreaga membrană alveolară este optimizată pentru acest proces, având suprafață foarte mare și grosime minimă. Difuziunea prin membrana alveolară este, de asemenea, atât de eficientă la oameni, încât, în cele mai multe circumstanțe, hemoglobina se saturează în totalitate cu oxigen în intervalul de timp în care hematia a traversat doar o treime din lungimea capilarului alveolar. Astfel, aportul de oxigen alveolar este limitat, de obicei, de cantitatea de sânge care tranzitează capilarele alveolare și nu de cât de repede poate difuza oxigenul prin membrană; astfel, aportul de oxigen din plămân este considerat a fi „limitat de perfuzie". Și dioxidul de carbon se echilibrează rapid la nivelul membranei

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

alveolare. Astfel, presiunile oxigenului și CO_2 în sângele capilar care părăsește alveolele normale sunt egale cu cele din aerul alveolar. Doar în cazuri rare aportul de oxigen din plămânii normali este limitat de difuziune, așa cum se întâmplă la altitudini crescute și/sau la atleții de performanță care ating eforturi maximale. Limitarea difuziei poate apărea și în bolile pulmonare interstițiale, dacă pereții alveolari îngroșați rămân perfuzați.

ETEROGENITATEA VENTILAȚIE-PERFUZIE

Așa cum s-a observat anterior, pentru ca schimbul de gaze să fie eficient, ventilația fiecărei alveole trebuie să se potrivească cu perfuzia capilarelor ce însoțesc fiecare din milioanele de alveole. Din cauza efectelor diferențiale ale gravitației asupra mecanicii pulmonare și fluxului sangvin la nivelul plămânului și din cauza diferențelor în ceea ce privește arhitectura căilor respiratorii și vasculare, există o eterogenitate mică ventilație/perfuzie chiar și în plămânul normal; în orice caz, eterogenitatea $\dot{V}/\dot{Q}$ poate fi mare mai ales în diverse boli. Există două cazuri extreme (1) ventilația unui plămân neperfuzat distal de un emboł pulmonar, în care ventilarea spațiului mort fiziologic este „pierdută" în sensul că nu contribuie la schimbul de gaze; și (2) perfuzarea unui plămân neventilat, afecțiune cunoscută ca „șunt". Ultima permite sângelui venos să treacă prin plămân nemodificat; când este amestecat cu sângele total oxigenat care părăsește celălalt plămân bine ventilat, sângele venos șuntat scade în mod disproporționat Pa_{O_2} arterială mixtă, din cauza conținutului de oxigen nelinear versus relația P_{O_2} a hemoglobinei (Fig 5-5). Mai departe, hipoxemia arterială rezultată este refractară la oxigenul suplimentar inspirat. Acest lucru este cauzat de faptul că o creștere a Fi_{O_2} inspirat nu are efect asupra presiunilor gazului alveolar în alveolele neventilate și, în timp ce creșterea Fi_{O_2} inspirat determină mărirea Pa_{O_2} în alveolele ventilate, conținutul de oxigen din sângele care iese din unitățile ventilate crește doar ușor, după cum hemoglobina este deja aproape în totalitate saturată și solubilitatea oxigenului în plasmă este destul de mică.

Mai frecventă decât cele două exemple extreme date anterior este extinderea distribuției raporturilor ventilație/perfuzie; astfel, eterogenitatea $\dot{V}/\dot{Q}$ este o consecință frecventă a afecțiunilor pulmonare. În acest caz, perfuzia alveolelor relativ neventilate conduce la oxigenarea incompletă a sângelui. Când se amestecă cu sânge bine oxigenat din regiuni cu $\dot{V}/\dot{Q}$ mai mari, acest sânge preoxigenat parțial determină scăderea disproporționată a Pa_{O_2} arteriale, deși într-o măsură mai mică decât o face o fracție de perfuzie similară a sângelui care părăsește regiunile de șunt pur. În plus, în contrast cu regiunile de șunt, administrarea de oxigen suplimentar crește Pa_{O_2} chiar în regiuni subventilate cu $\dot{V}/\dot{Q}$ scăzută și astfel hipoxemia arterială indusă de eterogenitatea $\dot{V}/\dot{Q}$ răspunde tipic la oxigenoterapie (Fig 5-5).

În concluzie, hipoxemia arterială poate fi cauzată de reducerea substanțială a presiunii oxigenului inspirat, de hipoventilația alveolară severă sau de perfuzia regiunilor pulmonare relativ subventilate ($\dot{V}/\dot{Q}$ scăzut) ori complet neventilate (șunt) și, în circumstanțe neobișnuite, de limitarea difuziunii gazelor.

ABORDAREA PACIENTULUI — Perturbările funcției respiratorii

Există multe boli care lezează sistemul respirator, dar sunt relativ puține modalități prin care acesta răspunde respectivelor leziuni. Din acest motiv, tiparul anomaliilor fiziologice poate sau nu să ofere informații suficiente pentru diferențierea anumitor afecțiuni. Următoarele analize sunt folosite frecvent pentru a caracteriza funcția respiratorie a pacientului și deseori conduc la o mai bună înțelegere a bolii de bază.

MĂSURAREA FUNCȚIEI VENTILATORII

Volumele pulmonare Figura 5-2 prezintă înregistrarea unei spirometrii în care volumul de aer care intră sau iese din plămân este reprezentat grafic în funcție de timp. Într-o manevră lentă pentru măsurarea capacității vitale, pacientul inspiră pornind de la nivelul CRF, își umflă complet plămânii până la CPT, iar apoi expiră ușor până la VR; CV este diferența dintre CPT și VR și reprezintă excursia maximă a sistemului respirator. Spirometria relevă modificările relative ale volumelor în timpul acestor manevre, dar nu poate reprezenta volumele absolute la care ele apar. Pentru a determina volumele pulmonare absolute, se utilizează frecvent două abordări – diluția gazului inert și pletismografia. În prima, o cantitate cunoscută de gaz inert neasbsorbabil (de obicei, heliu sau neon) este inhalată într-o singură respirație amplă sau este rerespirată dintr-un circuit închis; gazul inert este diluat de gazul rezident în plămân în timpul inspirației, iar concentrația sa finală indică volumul gazului rezident care a contribuit la diluție. Un dezavantaj al acestei metode este că regiunile plămânului care ventilează slab (ex. din cauza obstrucției fluxului de aer) pot să nu primească mult gaz inert inspirat și astfel să nu contribuie la diluția sa. Astfel, diluția gazului inert subestimează deseori volumele pulmonare reale.

În a doua abordare, CRF este determinată prin măsurarea capacității de comprimare a gazului în torace, care este proporțională cu volumul gazului care este comprimat. Pacientul stă într-un pletismograf corporal, o cameră realizată de obicei dintr-un plastic transparent pentru a minimiza claustrofobia, iar la sfârșitul unei respirații normale (când volumul pulmonar este CRF), acesta este instruit să sufle împotriva unui obturator închis, astfel comprimând ușor periodic aerul din plămâni. Sunt măsurate fluctuațiile de presiune din cavitatea orală și fluctuațiile de volum din cutia corporală (egale, dar opuse celei toracice), iar pornind de la acestea, este calculat volumul gazului toracic folosind legea lui Boyle. De îndată ce este obținută CRF, CPT și VR sunt calculate prin adăugarea capacității inspiratorii, respectiv

Scanned with OKEN Scanner

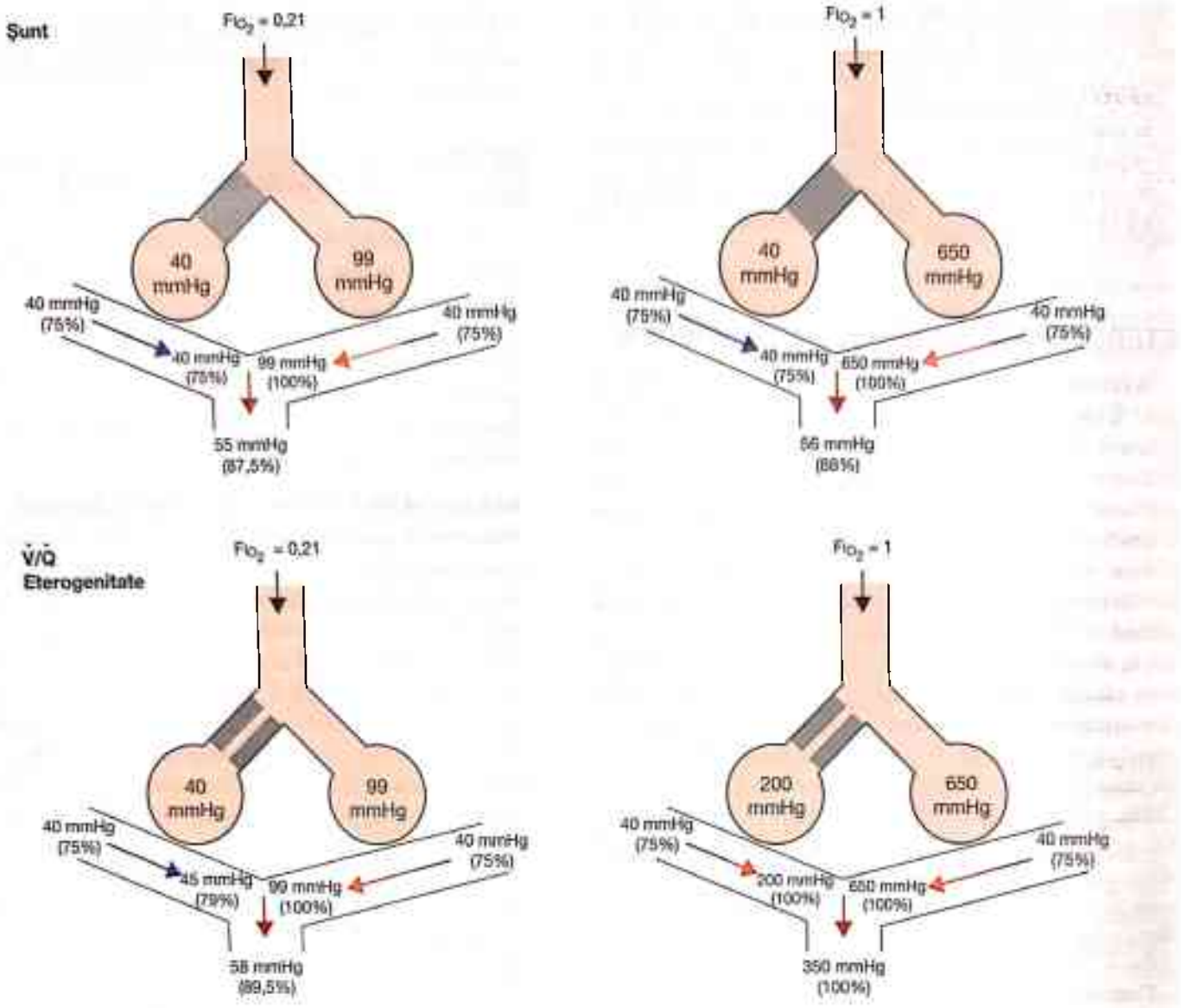


FIGURA 5-5
Influenţa respiraţiei de aer vs oxigen asupra oxigenării arteriale mixte în şunt şi etogenitatea ventilaţie/perfuzie. Presiunea parţială a oxigenului (mmHg) şi saturaţia în oxigen sunt indicate pentru sânge venos amestecat, sânge capilar terminal pentru alveole normale versus afectate şi pentru sânge arterial mixt.

scăderea volumului expirator de rezervă, valori determinate în timpul spirometriei (Fig. 5-2). Cei mai importanţi factori determinanţi ai volumelor pulmonare la persoanele sănătoase sunt înălţimea, vârsta şi genul, dar există o variaţie normală suplimentară considerabilă dincolo de ceea ce este estimat pentru aceşti parametri. În plus, rasa influenţează volumele pulmonare; valorile medii ale CPT sunt cu aproximativ 12% mai mici la americanii africani şi cu 6 % mai mici la americanii asiatici, comparativ cu cele ale americanilor albi. În practică, o valoare medie „normală" este prezisă de ecuaţii de regresie multivariate folosind înălţimea, vârsta şi genul, iar valoarea pacientului este divizată la valoarea prezisă (deseori cu aplicarea „corecţiei rasiale") pentru a determina „perfuzia prezisă". Pentru cele mai multe măsurători ale funcţiei pulmonare, 85-115% din valoarea prezisă poate fi normală, dar la persoanele sănătoase, diferitele volume pulmonare tind să corespundă unei scale comune. De exemplu, dacă cineva este „normal mare" cu CPT 110% din valoarea prezisă, atunci toate volumele pulmonare şi valorile spirometriei se vor aproxima cu 110% din respectivele valori prezise. Acest model este util mai ales pentru evaluarea fluxului aerian, după cum s-a arătat anterior.

Fluxul aerian Aşa cum s-a notat anterior, spirometria joacă un rol-cheie în determinarea volumelor pulmonare. Dar chiar mai des, spirometria este folosită pentru măsurarea debitului de aer, ce reflectă proprietăţile dinamice ale plămânului. În timpul manevrei pentru capacitatea vitală forţată, pacientul inspiră până la valoarea CPT şi apoi expiră rapid şi forţat până la VR; astfel, se asigură că a fost atinsă limitarea fluxului, astfel că efortul precis are puţină influenţă asupra fluxului actual. Capacitatea totală de aer expirat este capacitatea vitală forţată (CVF)

Scanned with OKEN Scanner

și cantitatea de aer expirat în prima secundă este volumul forțat expirator într-o secundă (VEMS); se observă că $VEMS_1$ este un debit, după cum indică modificarea volumului în timp. Privind volumele pulmonare, debitele expiratorii maximale ale unui individ trebuie comparate cu valorile prezise pe baza înălțimii, vârstei și genului. În timp ce raportul VEMS/CVF este tipic redus în cazul obstrucției fluxului aerian, aceasta poate reduce și CVF prin creșterea VR. Dacă apare, raportul VEMS/CVF poate fi „artificial normal", sugerând eronat absența obstrucției fluxului aerian. Pentru a evita această problemă, este utilă compararea VEMS, ca fracție a valorii sale prezise, cu CPT, ca fracție a valorii sale prezise. La persoanele sănătoase, acestea sunt de obicei asemănătoare. În schimb, chiar o valoare a VEMS care este 95% din valoarea prezisă poate fi, de fapt, relativ scăzută dacă CPT este 110% din predicția sa. În acest caz, obstrucția fluxului aerian poate fi prezentă, în ciuda valorii „normale" a VEMS.

Relațiile între volum, debit și timp din spirometrie sunt cel mai bine reprezentate în două grafice – spirograma (volum versus timp) și diagrama debit-volum (debit versus volum) (Fig. 5-4). În afecțiunile care determină obstrucția fluxului aerian, locul obstrucției poate fi corelat uneori cu forma buclei debit-volum. În bolile care determină obstrucția căilor respiratorii inferioare, precum astmul sau emfizemul, fluxul scade mai rapid odată cu reducerea volumelor pulmonare, conducând la adâncirea caracteristică a diafragmei debit-volum. În schimb, obstrucția fixă a căilor respiratorii superioare conduce tipic la platouri inspirator și/sau expirator (Fig. 5-4).

Rezistența căilor aeriene Rezistența totală a căilor aeriene pulmonare și superioare este măsurată în anumite pletismografe corporale utilizate pentru măsurarea CRF. Pacientului i se solicită să sufle încă o dată, dar, de această dată, împotriva unui obturator închis și apoi deschis. Suflarea împotriva obturatorului închis indică volumul gazului toracic, ca mai sus. Când obturatorul este deschis, fluxul este direcționat spre și dinspre cutia corporală, astfel că fluctuațiile de volum în cutie indică măsura în care este comprimat gazul toracic, care, la rândul său, indică fluctuațiile de presiune ale fluxului. Debitul este măsurat simultan, permițând calcularea rezistenței pulmonare (debitul împărțit de presiune). La persoanele sănătoase, rezistența căilor aeriene este foarte mică, <2 cm H_2O/L pe secundă, iar jumătate din aceasta rezidă în căile aeriene superioare. În afară de contribuția plămânului, o mare parte din rezistență își are originea în căile respiratorii centrale. Din acest motiv, măsurarea rezistenței căilor respiratorii tinde să fie insensibilă la obstrucția periferică a fluxului aerian.

Forța mușchilor respiratori Pentru a măsura forța mușchilor respiratori, pacientul este instruit să expire sau să inspire cu efort maxim împotriva unui obturator închis în timp ce presiunea este monitorizată în cavitatea orală. Presiunile mai mari de ± 60 cmH_2O la valoarea CRF sunt considerate adecvate, făcând improbabilă posibilitatea ca slăbiciunea mușchilor respiratori să reprezinte cauza oricărei disfuncții ventilatorii ce poate fi identificată.

MĂSURAREA SCHIMBULUI DE GAZE

Capacitatea de difuziune Acest test folosește o cantitate mică (și sigură) de monoxid de carbon pentru măsurarea schimbului de gaze la nivelul membranei alveolare în timpul a 10 secunde de apnee. Monoxidul de carbon din aerul expirat este analizat pentru a determina cantitatea de CO absorbită prin traversarea membranei alveolare și combinarea cu hemoglobina în hematii. Această valoare a „capacității de difuziune a unei singure respirații" (capacitatea de difuziune a plămânului pentru monoxidul de carbon [D_{Pco}]) crește odată cu suprafața disponibilă pentru difuziune și cantitatea de hemoglobină din capilare și variază invers proporțional cu grosimea membranei alveolare. Astfel, D_{Pco} scade în bolile în care membrana alveolară este îngroșată sau distrusă (ex. fibroză pulmonară, emfizem), în care vascularizația pulmonară este diminuată (ex. hipertensiune pulmonară) sau în cele în care hemoglobina capilară alveolară este scăzută (ex. anemia). Capacitatea de difuziune a unei singure respirații poate fi crescută în insuficiență cardiacă acută congestivă, astm, policitemie și hemoragie pulmonară.

Gazele sangvine arteriale Eficiența schimbului de gaze poate fi evaluată prin măsurarea presiunilor parțiale ale oxigenului și dioxidului de carbon într-o probă de sânge obținut prin puncție arterială. Conținutul de oxigen al sângelui (Ca_{O_2}) depinde de saturarea arterială (%O_2Sat), care este determinată de Pa_{O_2}, pH și Pa_{CO_2} în concordanță cu curba de disociere a oxihemoglobinei; Ca_{O_2} poate fi măsurat și prin oximetrie (vezi mai jos):

$$Ca_{O_2}\,(mL/dL) = 1{,}34(mL/dL/g) \times [\text{hemoglobină}]\,(g) \times \%O_2Sat + 0{,}003(mL/dL/mmHg) \times Pa_{O_2}\,(mmHg)$$

Puls-oximetria Monitorizarea continuă a gazelor din sângele arterial necesită fie puncții arteriale repetate, fie cateter arterial implantat, ceea ce poate fi dificil în multe cazuri. În schimb, fracția saturației în oxigen a hemoglobinei poate fi măsurată continuu folosind puls-oximetria, un instrument care măsoară absorbția de către hemoglobină a anumitor lungimi de undă a luminii transmise la nivelul unui deget de la mână, de la picior sau al urechii printr-o sondă neinvazivă. Totuși, cum conținutul în oxigen variază relativ puțin odată cu Pa_{O_2} la saturații peste 90%, este dificil de cunoscut precis valoarea Pa_{O_2} folosind acest dispozitiv. În plus, așa cum s-a observat anterior, Pa_{CO_2} este necesară pentru a evalua în totalitate mecanismul hipoxemiei, o valoare care nu este revelată de puls-oximetrie.

	Restricție din cauza creșterii recului elastic pulmonar (fibroză pulmonară)	Restricție din cauza anomaliilor peretelui toracic (obezitate moderată)	Restricție din cauza slăbiciunii mușchilor respiratori (miastenia gravis)	Obstrucție din cauza îngustării căilor aeriene (astm acut)	Obstrucție din cauza scăderii recului elastic (emfizem sever)
CPT	60%	95%	75%	100%	130%
CRF	60%	65%	100%	104%	220%
VR	60%	100%	120%	120%	310%
CVF	60%	92%	60%	90%	60%
VEMS	75%	92%	60%	35% pre-b.d. 75% post-b.d.	35% pre-b.d. 38% post-b.d.
R_{ca}	1,0	1,0	1,0	2,5	1,5
D_{LCO}	60%	95%	80%	120%	40%

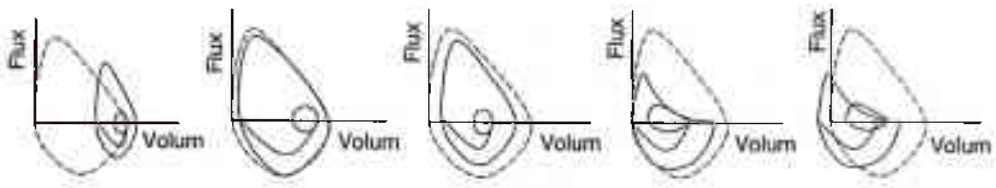


FIGURA 5-6
Anomalii ale funcției pulmonare observate frecvent (vezi textul). Valorile funcției pulmonare sunt exprimate ca procent din valorile normale prezise, cu excepția R_{ca}, care este exprimată în $cmH_2O/L/s$ (normal < 2 $cmH_2O/L/s$). Figura din partea superioară a fiecărei coloane indică configurația tipică a buclelor debit-volum în fiecare afecțiune, inclusiv relația debit-volum în timpul respirației normale. B.d, bronhodilatator, D_{Pco}, capacitate de difuziune a plămânului pentru monoxid de carbon; VEMS, volum expirator forțat într-o secundă; CRF, capacitate reziduală funcțională; CVF, capacitate vitală forțată, R_{ca}, rezistența căilor aeriene; VR, volum rezidual; CPT, capacitate pulmonară totală.

CORELAȚII CLINICE: EXEMPLE TIPICE

Acest capitol subliniază procesele fiziologice care stau la baza funcționării sistemului respirator și tehnicile utilizate de medici pentru evaluarea lor. **Figura 5-6** enumeră anomaliile descoperite la testarea funcției pulmonare în afecțiuni respiratorii frecvente și subliniază apariția simultană a multiplelor anomalii fiziologice. Important de știut, câteva dintre aceste tulburări respiratorii pot coexista, ceea conduce la o suprapunere complexă a acestor anomalii.

RESTRICȚIA VENTILATORIE DIN CAUZA CREȘTERII RECULUI ELASTIC – EXEMPLU: FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Fibroza pulmonară idiopatică determină creșterea recului pulmonar la toate volumele pulmonare, astfel scăzând CPT, CRF și VR, precum și CVF. Debitele expiratorii maxime sunt și ele reduse, comparativ cu valorile normale, dar sunt relativ crescute când sunt luate în considerare în relație cu volumele pulmonare. Ultima situație apare deopotrivă din cauză că recul pulmonar crescut conduce la debit maxim mai mare la orice volum pulmonar și din cauză că diametrele căilor respiratorii sunt relativ crescute ca urmare a tracțiunii radiare spre exterior mai mari exercitate de parenchimul pulmonar rigid asupra bronhiilor. Rezistența căilor aeriene este, de asemenea, normală din același motiv. Capilarele pulmonare sunt distruse de procesul fibrotic, ceea ce conduce la reducerea marcată a capacității de difuziune. Oxigenarea este deseori sever redusă din cauza persistenței perfuziei unităților alveolare care sunt relativ subventilate ca urmare a fibrozei din apropierea plămânului (și corelate din punct de vedere mecanic cu el). Bucla debit-volum arată ca o versiune în miniatură a buclei normale, dar este deplasată spre volume pulmonare absolute mai mici și prezintă debite expiratorii maxime crescute pentru orice volum dat, comparativ cu înregistrarea normală.

RESTRICȚIA VENTILATORIE DIN CAUZA ANOMALIILOR PERETELUI TORACIC – EXEMPLU: OBEZITATEA MODERATĂ

Deoarece dimensiunile medii ale americanilor continuă să crească, acest tipar poate deveni cel mai frecvent observat în cadrul anomaliilor funcționale pulmonare. În obezitatea moderată, recul exterior al peretelui pulmonar este amputat din cauza greutății grăsimii peretelui toracic și a spațiului ocupat de grăsimea intraabdominală. Astfel, recul interior conservat al plămânului contrabalansează recul exterior redus al peretelui toracic și CRF scade. Deoarece

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

forța mușchilor respiratori și reculul pulmonar rămân normale, CPT este în mod tipic nemodificată (deși CPT poate scădea în obezitatea masivă) și VR este normal (dar poate fi redus în obezitatea masivă). Poate fi prezentă hipoxemia ușoară, din cauza perfuziei unităților alveolare care sunt slab ventilate ca urmare a închiderii căilor aeriene, ce apare în anumite porțiuni ale plămânului în timpul respirării aproape de valoarea CRF redusă. Debitul rămâne normal, la fel ca și D_{Pco}, dacă apneea obstructivă în somn (care deseori acompaniază obezitatea) și hipoxemia intermitentă cronică asociată nu au indus hipertensiunea arterială pulmonară, caz în care D_{Pco} poate fi scăzut.

RESTRICȚIA VENTILATORIE DIN CAUZA REDUCERII FORȚEI MUSCULARE – EXEMPLU: MIASTENIA GRAVIS

CRF rămâne normală, la fel ca și reculul pulmonar și reculul peretelui toracic. În orice caz, CPT este scăzută și VR este ridicat, deoarece puterea mușchilor respiratori este insuficientă să împingă complet sistemul respirator pasiv către fiecare volum extrem. Prinse între CPT scăzută și VR crescut, CVF și VEF_1 sunt reduse, ca „martori nevinovați". Deoarece mărimea căilor aeriene și vascularizația sunt neafectate, atât rezistența căilor aeriene (R_{ca}), cât și D_{Pco} sunt normale. Oxigenarea este normală, doar dacă slăbiciunea nu devine atât de severă, încât pacientul să aibă insuficientă putere pentru a redeschide alveolele colabate în timpul oftatului, ceea ce produce atelectazie.

OBSTRUCȚIA FLUXULU AERIAN DIN CAUZA SCĂDERII DIAMETRULUI CĂILOR RESPIRATORII – EXEMPLU: ASTMUL ACUT

În timpul unui episod de astm acut, îngustarea lumenului din cauza constricției mușchilor netezi și inflamația și îngroșarea bronhiilor de dimensiuni mici și medii duc la creșterea rezistenței de frecare și reducerea fluxului aerian. Adâncirea buclei debit-volum este cauzată de reducerea debitului aerian, în special la volume pulmonare mici. Deseori, obstrucția aeriană poate fi reversată prin inhalarea acută de agoniști $ß_2$-adrenergici sau tratament cronic cu steroizi inhalatori. Capacitatea pulmonară totală (CPT) rămâne, de obicei, normală (deși CPT crescută este uneori observată în astmul de lungă durată), dar CRF poate fi crescută activ. VR este deseori crescut din cauza închiderii exagerate a căilor aeriene la volume pulmonare mici și această creștere a VR reduce CVF. Deoarece căile aeriene centrale sunt îngustate, rezistența căilor respiratorii este de obicei crescută. Hipoxemia arterială ușoară este deseori prezentă din cauza perfuziei alveolelor relativ supraventilate, distal de obstrucția căilor aeriene (și răspunde la administrarea suplimentară de oxigen), dar D_{Pco} are valoare normală sau ușor crescută.

OBSTRUCȚIA FLUXULUI AERIAN DIN CAUZA SCĂDERII RECULULUI ELASTIC – EXEMPLU: EMFIZEMUL SEVER

Scăderea recului elastic pulmonar în emfizemul sever determină hiperinflație pulmonară, drept pentru care semnul distinctiv este CPT crescută. CRF este mult crescută, atât din cauza pierderii recului elastic pulmonar, cât și din cauza hiperinflației dinamice (același fenomen ca la autoPEEP, care este presiunea teleexpiratorie pozitivă neintenționată). Volumul rezidual este foarte mult crescut, din cauza închiderii căii aeriene și din cauză că expirația spre valoarea VR poate dura atât de mult, încât VR nu poate fi atins înainte ca pacientul să trebuiască să inspire din nou. Atât CVF, cât și VEMS sunt crescute accentuat, prima din cauza creșterii severe a VR și ultima din cauză că pierderea recului elastic pulmonar reduce presiunea care conduce la fluxul expirator maxim și reduce, de asemenea, menținerea căilor aeriene intrapulmonare mici deschise. Bucla debit-volum prezintă o adâncire marcată, cu un vârf inițial provizoriu al debitului atribuit în mare parte expulziei de aer din căile aeriene centrale colabate la debutul expirării forțate. Altfel, căile aeriene centrale rămân relativ neafectate, deci R_{ca} e normal în emfizemul „pur". Diminuarea suprafeței alveolare și a capilarelor din peretele alveolar reduce D_{Pco}, dar deoarece acinii emfizematoși slab ventilați sunt slab perfuzați (din cauza lipsei capilarelor lor), hipoxemia arterială nu este de obicei observată în repaus până când emfizemul nu devine foarte sever. Oricum, în timpul efortului fizic, PaO_2 poate scădea brusc dacă distrucția extensivă a vascularizației pulmonare previne creșterea suficientă a debitului cardiac și conținutul în oxigen venos mixt scade substanțial. În aceste condiții, orice amestec venos prin unitățile cu $\dot{V}/\dot{Q}$ scăzut are un efect marcant mai ales asupra scăderea presiunii oxigenului arterial mixt.

NOTĂ

Autorii doresc să confirme contribuția dr. Steven E. Weinberger și Irene M. Rosen la acest capitol în ediția anterioară și contribuțiile utile ale dr. Mary Strek și dr. Jeff Jacobson.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 6

PROCEDURI DIAGNOSTICE ÎN BOLILE RESPIRATORII

Anne L. Fuhlbrigge ■ Augustine M. K. Choi

Modalitățile de diagnostic disponibile pentru un pacient suspectat sau cunoscut cu afecțiune respiratorie sunt reprezentate de examinări imagistice și de tehnici de recoltare a probelor biologice, o parte din acestea implicând vizualizarea directă a sistemului respirator. Metodele pentru caracterizarea modificărilor funcționale ce apar ca rezultat al bolii, inclusiv testele funcționale pulmonare și măsurătorile schimburilor gazoase, sunt discutate în Capitolul 5.

EXAMINĂRI IMAGISTICE

RADIOGRAFIA DE RUTINĂ

Radiografia toracică de rutină include în general incidențele postero-anterioară (PA) și laterală. Aceasta este o parte integrantă a evaluării diagnostice a bolilor ce implică parenchimul pulmonar, pleura și, într-o măsură mai mică, căile respiratorii și mediastinul (vezi Cap. 1 și 7). Incidențele în decubit lateral sunt deseori utile pentru a determina dacă anomaliile pleurale reprezintă un lichid care curge liber, în timp ce incidențele lordotice apicale pot stabili frecvent, mult mai bine decât incidența standard postero-anterioară, dacă afecțiunea este localizată la nivelul apexului pulmonar. Echipamentul portabil este folosit pentru pacienții cu afecțiuni acute, care nu pot fi transportați la un centru de radiologie sau nu pot sta în picioare pentru realizarea incidențelor postero-anterioare și laterale. Radiografiile realizate cu aparatul portabil sunt mai dificil de interpretat, deoarece prezintă anumite limitări: (1) obținerea unei singure proiecții, cea antero-posterioară; (2) variabilitatea sub- și supra-expunerii filmului; (3) distanța mai scurtă dintre film și punctul focal duce la o lipsă de claritate a marginilor și la pierderea detaliilor fine; (4) mărirea siluetei cardiace și a altor structuri anterioare prin proiecția antero-posterioară. Imaginile radiologice frecvente și corelațiile clinice ale acestora sunt trecute în revistă în Cap. 7.

Progresele realizate în domeniul tehnologiei computerizate și disponibilitatea detectorilor de radiații reutilizabili au permis o dezvoltare a radiologiei digitale sau computerizate. Imaginile obținute în acest format pot fi supuse unei analize suplimentare post-prelucrare pentru ameliorarea informațiilor diagnostice. În plus, multe spitale au adoptat sistemele digitale datorită numeroaselor beneficii: capacitatea de stocare electronică a imaginilor, disponibilitatea imediată a imaginilor și capacitatea de a le transfera în cadrul spitalului sau între diferite unități medicale.

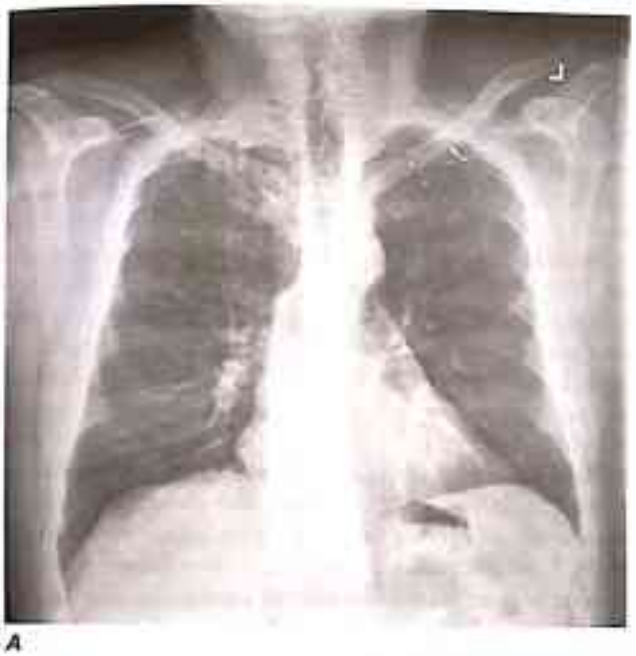
TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ

Tomografia computerizată (CT) oferă câteva avantaje comparativ cu radiografia toracică de rutină (**Fig. 6-1A, B** și **6-2A, B**; vezi și Fig. 19-3, 19-4 și 29-4). În primul rând, utilizarea unor secțiuni transversale permite o diferențiere a densităților care ar fi apărut suprapuse pe radiografiile simple. În al doilea rând, CT este mai eficientă decât radiografiile clasice în ceea ce privește caracterizarea densității țesuturilor, distingerea diferențelor subtile de densitate între structurile adiacente și furnizarea evaluării exacte a dimensiunii leziunilor.

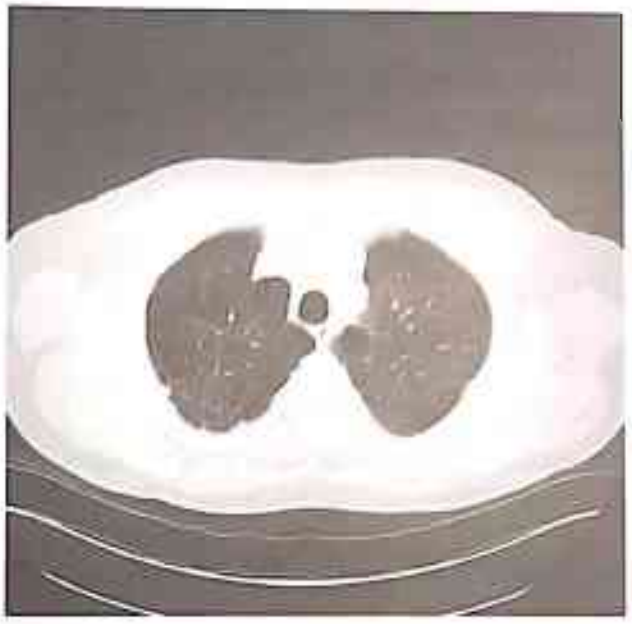
CT este valoroasă în special la evaluarea afecțiunilor hilare și mediastinale (care adesea sunt slab caracterizate de radiografia clasică), identificarea și caracterizarea bolilor adiacente peretelui toracic și coloanei vertebrale (inclusiv afecțiuni pleurale) și identificarea zonelor cu densitate de țesut adipos sau calcificările nodulilor pulmonari (Fig. 6-2). Utilitatea sa în evaluarea afectării mediastinale a făcut din CT un instrument important în stadializarea cancerului pulmonar, deoarece evaluarea implicării ganglionilor limfatici este decisivă pentru stadializarea corectă. Prin utilizarea suplimentară a substanței de contrast, CT face posibilă și diferențierea structurilor vasculare de cele nevasculare, ceea ce este important în deosebirea ganglionilor limfatici și maselor tumorale de structurile vasculare, mai ales din mediastin, și a afecțiunilor vasculare, precum embolia pulmonară.

La CT cu rezoluție mare (HRCT), grosimea secțiunilor transversale este de aproximativ 1-2 mm, față de 7-10 mm

Scanned with OKEN Scanner



A



B

FIGURA 6-1
Radiografie (A) și tomografie computerizată (B) toracice, la un pacient cu emfizem. Extinderea și distribuția emfizemului nu sunt bine apreciate pe un film obișnuit, dar sunt evidente pe tomografia computerizată.

în mod obișnuit, la CT convențională. Detaliile vizibile la HRCT permit recunoașterea mai bună a afecțiunilor parenchimatoase subtile și ale căilor respiratorii, a îngroșărilor septurilor interlobulare, opacităților de tip sticlă mată, a nodulilor mici și îngroșărilor sau dilatărilor anormale ale căilor respiratorii întâlnite în bronșiectazii.

A

B

FIGURA 6-2
Radiografie (A) și tomografie computerizată (B) toracice, care prezintă o condensare la nivelul lobului inferior. Masa tumorală nu este bine vizualizată pe un film obișnuit din cauza structurilor hilare și a adenopatiei calcificate. CT este superioară radiografiei standard în detectarea densităților mediastinale anormale și în distingerea maselor de structurile vasculare adiacente.

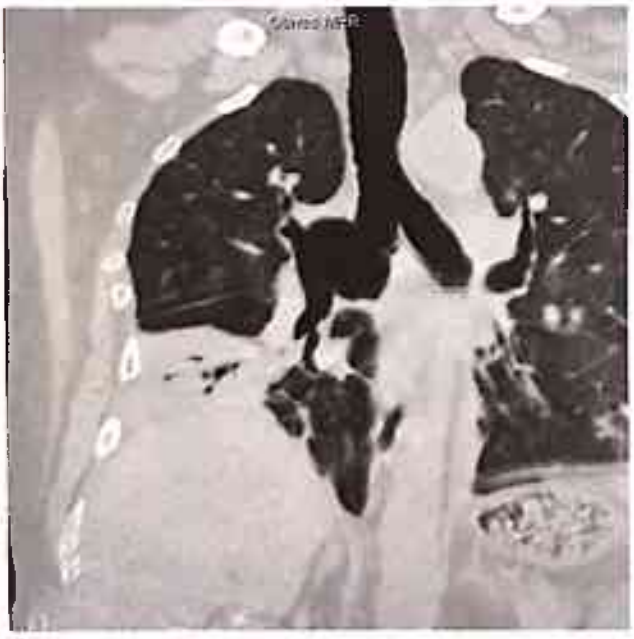
Prin utilizarea HRCT, sunt recunoscute tiparele caracteristice ale multor boli pulmonare interstițiale precum carcinomul limfangitic, fibroza pulmonară idiopatică, sarcoidoza și granulomul eozinofil. Sunt încă dezbateri privind condițiile în care prezența tiparului caracteristic la HRCT poate elimina necesitatea obținerii de țesut pulmonar pentru stabilirea diagnosticului.

CT ELICOIDALĂ

Progresele recente realizate în procesarea computerizată au permis dezvoltarea examinării prin CT elicoidală. Tehnologia CT elicoidală produce o scanare mai rapidă, cu o îmbunătățire a contrastului și o colimație mai subțire. Imaginea este obținută într-o singură manevră de apnee, ceea ce permite mai puține artefacte determinate de mișcare. În plus, CT elicoidală permite colectarea continuă de date de la un volum pulmonar mai mare decât ar fi posibil cu CT convențională. Imaginile obținute pot fi reconstruite în planuri diferite, altele decât cele tradiționale (axiale), incluzând secțiuni coronare sau sagitale (**Fig. 6-3A**). Poate fi reprodusă reprezentarea volumetrică 3D a structurilor (**Fig. 6-3B**) și permite inclusiv capacitatea de a efectua o *bronhoscopie virtuală*, mimând vizualizarea directă realizată cu ajutorul unui bronhoscop (**Fig. 6-4**).

CT CU MULTIDETECTOR (MDCT)

Evoluția tehnologică a permis fabricația unor aparate cu detectori suplimentari la nivelul axului de scanare (axul z). Aceste scanere, numite tomograf computer cu multidetector (MDCT), pot obține dintr-o singură rotație secțiuni multiple, care sunt mai subțiri și pot fi realizate într-un interval de timp mai scurt. Acestea conduc la o rezoluție îmbunătățită și capacitate crescută de reconstrucție a imaginii. Pe măsură ce tehnologia a progresat, s-a utilizat un număr crescut de detectori (2, 4, 6, 8, 10, 16, 32, 40 și în prezent până la 64) pentru obținerea unor imagini finale mai clare. Dezvoltarea MDCT îi permite pacientului perioade de apnee mai scurte, acest lucru fiind în beneficiul tuturor pacienților, dar mai ales al copiilor, bătrânilor și celor grav bolnavi. Oricum, trebuie menționat că, în ciuda avantajelor MDCT, e de luat în considerare doza crescută de radiații comparativ cu aceea a unui CT cu un singur detector. Cu MDCT, detectorii adiționali, situați de-a lungul axului z, conduc la o utilizare îmbunătățită a bolusului de contrast. În plus, timpul mai mic de apnee, împreună cu timpul de scanare mai scurt și rezoluția crescută, conduc la o imagine mai bună a vascularizației pulmonare și la capacitatea de a detecta emboli segmentari și subsegmentari. În contrast cu angiografia pulmonară, angiografia CT pulmonară (CTPA) permite și detectarea simultană a anormalilor parenchimale ce pot contribui la manifestările clinice ale pacientului. Ca urmare a acestor avantaje și disponibilității crescute, CTPA



A

B

FIGURA 6-3
CT spirală cu reconstrucția imaginilor în alte planuri decât cel axial. CT spirală a unui pacient cu transplant pulmonar cu o dehiscență și anevrism subsecvente anastomozei. Imaginile CT sunt reconstruite în incidență sagitală (*A*) și utilizând substracția digitală pentru a vizualiza doar imaginea căilor respiratorii (*B*), ce demonstrează localizarea exactă și extinderea anomaliei.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

FIGURA 6-4
Imagine bronhoscopică virtuală a traheei. Imaginea proiectată este una care poate fi obținută prin vizualizarea traheei inferior de carenă. Se observă bifurcarea din carenă a bronhiilor principale dreaptă și stângă.

a devenit rapid testul de elecție al multor clinicieni pentru evaluarea emboliei pulmonare; este considerat egal angiografiei pulmonare în ceea ce privește acuratețea și cu mai puține riscuri asociate decât aceasta.

IMAGISTICA PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ

Rolul rezonanței magnetice (RM) în evaluarea afecțiunilor sistemului respirator nu este la fel de bine definit precum cel al CT. Rezonanța magnetică oferă o rezoluție spațială mai scăzută și mai puține detalii ale parenchimului pulmonar, și din aceste motive, în mod obișnuit, nu este considerată un substitut al CT în imagistica toracelui. Utilizarea gazului hiperpolarizat în conjuncție cu RM a dus la utilizarea RM ca investigație în imagistica pulmonară, în special pentru afecțiunile pulmonare obstructive. Examinarea cu rezonanță magnetică este dificil de realizat la anumite subgrupe de pacienți. Imaginile RM vor fi de slabă calitate la pacienții care nu pot sta nemișcați sau în decubit dorsal; anumite teste impun pacientului să-și țină respirația pentru 15-25 de secunde pentru a obține imagini bune. Rezonanța magnetică este în general evitată la pacienții instabili sau/și ventilați și la cei cu traumatisme severe, din cauza pericolelor mediului în care se realizează RM și a dificultății de a monitoriza pacientul în camera de examinare. De asemenea, prezența corpilor străini metalici, a pacemakerului și a clipsurilor pentru anevrismul intracranian exclud utilizarea RM.

FIGURA 6-5
Vizualizarea prin IRM a vascularizației unui pacient după transplant pulmonar. Imaginea demonstrează vederea detaliată a vascularizației care poate fi obținută prin tehnici de substracție digitală. Imaginile la pacientul după transplant pulmonar arată anastomoza venoasă și arterială în dreapta; se vede o îngustare ușoară la locul anastomozei, considerată în limite normale și nesugestivă pentru obstrucție.

Un avantaj al RM este utilizarea radiațiilor magnetice neionizante. În plus, RM este adecvată pentru distingerea structurilor vasculare de cele nevasculare fără necesitatea substanței de contrast. Vasele sangvine apar ca structuri tubulare goale deoarece curgerea sângelui nu produce semnal în imagistica RM. Prin urmare, RM poate fi utilă în demonstrarea emboliilor pulmonari, definirea leziunilor aortice, precum anevrismele sau disecția, sau a altor anomalii vasculare (Fig. 6-5), dacă nu pot fi utilizate radiațiile și mediul de contrast *i.v.* Gadoliniul poate fi utilizat ca agent de contrast intravascular pentru angiografia cu rezonanță magnetică (ARM); totuși, sincronizarea obținerii de informații cu maximul concentrației bolusului arterial este una din provocările majore ale ARM; fluxul substanței de contrast, de la locul de injectare periferic până la vasul de interes, este influențat de o serie de factori: frecvența cardiacă, volumul accidentului vascular cerebral și prezența unor leziuni stenozante proximale.

TEHNICILE DE MEDICINĂ NUCLEARĂ

Imagistica nucleară depinde de asimilarea selectivă a diverșilor compuși de către organe. În imagistica toracică, acești compuși sunt concentrați prin unul din cele trei mecanisme: compartimentare (ex. în interiorul inimii), încorporarea fiziologică (ex. os sau tiroidă) și blocaj capilar

Scanned with OKEN Scanner

(ex plămân). Izotopii radioactivi pot fi administrați pe cale intravenoasă, inhalatorie sau ambele. La injectarea intravenoasă, macroagregatele de albumină marcate cu [^{99m}Tc] se depun în capilarele pulmonare; distribuția radioizotopilor urmărește distribuția fluxului sangvin. Pe cale inhalatorie, poate fi utilizat gazul marcat cu xenon radioactiv pentru a vizualiza distribuția ventilației. Scintigrafia de ventilație-perfuzie pulmonară prin utilizarea acestor tehnici este o metodă obișnuită pentru evaluarea emboliei pulmonare. Tromboembolismul pulmonar produce una sau mai multe zone de nepotrivire între ventilație și perfuzie (de exemplu, regiuni în care există un defect de perfuzie care urmărește distribuția vaselor și care nu sunt însoțite de un defect corespunzător de ventilație [Capitolul 20]). Totuși, odată cu progresele în examinarea CT, imagistica scintigrafică a fost înlocuită în mare parte de angiografia CT la pacienții suspectați de embolie pulmonară.

O altă utilizare obișnuită a scintigrafiei de ventilație-perfuzie este în cazul pacienților cu afectare funcțională pulmonară, care sunt luați în considerare pentru rezecție pulmonară. Deoarece mulți pacienți cu carcinom bronhopulmonar au și bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC), se pune întrebarea dacă pacientul poate suporta rezecția pulmonară. Distribuția izotopilor poate fi utilizată pentru a evalua distribuția regională a fluxului sangvin și a ventilației, permițând medicului să estimeze starea funcțională pulmonară postoperator.

TOMOGRAFIA CU EMISIE DE POZITRONI

Tomografia cu emisie cu pozitroni (PET) este utilizată pentru identificarea leziunilor pulmonare maligne, pe baza capacității lor crescute de a asimila și metaboliza glucoza. Tehnica implică injectarea unui analog al glucozei marcat radioactiv, [^{18}F]-fluoro-2-dezoxiglucoză (FDG), care este preluat de celulele maligne active din punct de vedere metabolic. FDG este captată în celulele în care are loc fosforilarea și [^{18}F] instabil se descompune prin emisia de pozitroni, ce pot fi detectați cu ajutorul unei camere specializate PET sau a unei camere gamma care a fost adaptată pentru imagistica cu nuclizi ce emit pozitroni. Această tehnică a fost utilizată pentru evaluarea nodulilor pulmonari solitari și stadializarea cancerului pulmonar, prin detectarea sau excluderea implicării ganglionilor limfatici mediastinali și identificarea afectării extratoracice. Claritatea anatomică limitată a imagisticii cu radionuclizi a fost îmbunătățită prin dezvoltarea imagisticii hibride, ce permite suprapunerea medicinei nucleare și a imaginilor CT pe o tehnică cunoscută sub numele de *mapping* anatomo-funcțional. Astăzi, majoritatea aparatelor PET folosesc elemente combinate PET și CT. Hibridul PET/CT furnizează imagini care indică activitatea metabolică anormală a structurilor anatomice vizualizate la CT. Scanarea combinată furnizează diagnostice de mai mare acuratețe decât cele realizate separat. FDG-PET poate diferenția leziunile benigne de cele maligne cu dimensiuni de până la 1 cm. Pot apărea și informații fals pozitive, în cazul leziunilor cu activitate metabolică scăzută, precum tumorile carcinoide sau carcinoamele celulare bronhoalveolare sau în cazul leziunilor mai mici de 1 cm la care pragul necesar pentru depistarea celulelor maligne active metabolic nu este atins, pentru a pune diagnosticul pe baza PET. Rezultatele fals pozitive pot apărea din cauza asimilării FDG în afecțiunile inflamatorii, precum pneumonia sau bolile granulomatoase.

ANGIOGRAFIA PULMONARĂ

Sistemul arterial pulmonar poate fi vizualizat prin intermediul angiografiei pulmonare, în care substanța de contrast radioopacă este injectată printr-un cateter plasat în artera pulmonară. În cazul unei embolii pulmonare, angiografia pulmonară arată consecințele unui trombus intravascular – fie un defect în lumenul unui vas (un defect de umplere), fie o terminare abruptă a vasului. Indicațiile mai puțin obișnuite ale angiografiei pulmonare includ vizualizarea unei posibile malformații arteriovenoase pulmonare și evaluarea invaziei arterei pulmonare de către un neoplasm. Riscurile asociate angiografiei moderne sunt foarte mici, punând probleme la pacienții cu hipertensiune pulmonară severă. Odată cu evoluția tehnologică în investigația CT, angiografia MDCT înlocuiește angiografia convențională pentru diagnosticarea emboliei pulmonare.

ECOGRAFIA

Ecografia produce imagini utilizând ecourile sau reflexia fasciculului de ultrasunete de la interfața dintre țesuturile cu proprietăți acustice diferite. Ultrasunetele sunt neionizante și pot fi folosite, în condiții de siguranță, la gravide și copii. Sunt utile în detectarea și localizarea anomaliilor pleurale și reprezintă o modalitate eficientă și rapidă de ghidare a acului în biopsia percutanată pe ac a leziunilor pulmonare periferice, pleurale și ale peretelui toracic. Ecografia este utilă și pentru identificarea septurilor din interiorul colecțiilor loculate și poate facilita plasarea acului pentru a obține probe de lichid pleural (toracocenteză), îmbunătățind randamentul și siguranța procedurii. Ecografia este utilă pentru pacienții nedeplasabili din secțiile de terapie intensivă. Imaginile care apar în timp real pot fi folosite pentru urmărirea mișcărilor diafragmului. Utilizând modalitatea Doppler, pot fi vizualizate tiparele fluxului sangvin atât pentru vasele mici, cât și pentru cele mari. Deoarece energia ultrasunetelor este rapid disipată în aer, investigația nu este utilă pentru evaluarea parenchimului pulmonar și nu poate fi utilizată dacă există plămân aerat între sonda ecografică și anomalia de investigat.

Ecografia endobronșică, în care sonda ecografică trece printr-un bronhoscop, se dezvoltă ca un valoros adjuvant al bronhoscopiei, permițând identificarea și localizarea patologiei adiacente pereților căilor respiratorii sau din mediastin, așa cum se va arăta mai târziu.

Scanned with OKEN Scanner

BRONHOSCOPIA VIRTUALĂ

Imaginile tridimensionale (3D) ale toracelui obținute prin intermediul MDCT pot fi stocate digital, reanalizate și expuse pe ecran ca reconstrucții tridimensionale ale căilor respiratorii, până la a șasea – a șaptea generație. Utilizând aceste reconstrucții generate de computer, poate fi efectuată o bronhoscopie „virtuală" (Fig. 6-5). Bronhoscopia virtuală a fost propusă ca un supliment la bronhoscopia convențională în câteva situații clinice. Ea poate permite evaluarea precisă a extinderii și lungimii stenozei căilor respiratorii, inclusiv a căii aeriene distal de îngustare. Poate furniza informații utile cu privire la relația dintre anomalia căilor respiratorii și structurile adiacente mediastinale și permite planificarea preoperatorie a bronhoscopiei terapeutice pentru a fi siguri că echipamentul adecvat este disponibil pentru procedură. Bronhoscopia virtuală poate fi utilizată și pentru urmărirea neinvazivă a evoluției pacienților tratați pentru leziuni ale căilor respiratorii. Au fost dezvoltate sisteme de navigație ce utilizează bronhoscopia virtuală pentru a permite ghidarea bronhoscopistului spre regiunea periferică din plămân, în vederea recoltării mai eficiente de mostre tisulare din leziunile periferice pulmonare. În sfârșit, odată cu apariția intervenției chirurgicale de reducere a volumului pulmonar pe cale endobronșică în managementul emfizemului pulmonar, bronhoscopia virtuală poate fi utilă în țintirea zonei pulmonare periferice pentru procedura valvulară endobronșică. Extinderea emfizemului din fiecare regiune segmentară împreună cu alte detalii anatomice pot ajuta în alegerea celor mai potrivite subsegmente. Însă pachetele software pentru generarea imaginilor de bronhoscopie virtuală sunt relativ la începutul dezvoltării, iar utilizarea acestora și impactul potențial asupra îngrijirii pacientului sunt încă necunoscute. În plus, progresele din domeniile capacității de calcul și imagisticii digitale permit imaginilor bronhoscopice obținute prin bronhoscopie reală să fie stocate ca imagini digitale și revăzute după completarea procedurii.

TEHNICI MEDICALE PENTRU OBȚINEREA PROBELOR BIOLOGICE

RECOLTAREA SPUTEI

Sputa poate fi recoltată prin expectorație spontană sau după inhalarea unui aerosol iritant, precum soluția salină hipertonă. Ultima metodă, numită *inducerea sputei*, este utilizată de obicei pentru a obține sputa necesară analizelor diagnostice, fie deoarece sputa nu este produsă în mod spontan, fie pentru că este așteptată o cantitate mai mare în anumite tipuri de manifestări. Cunoașterea aspectului și calității eșantionului de spută obținut are importanță în special când se urmărește realizarea colorației Gram și a culturii. Deoarece sputa conține în mare parte secreții din arborele traheobronșic, mai degrabă decât din căile respiratorii superioare, vizualizarea macrofagelor alveolare sau a altor celule de tip inflamator indică originea probei de spută la nivelul căilor respiratorii inferioare, în timp ce prezența celulelor epiteliale scuamoase în eșantionul de „spută" semnalează contaminarea cu secreții din căile respiratorii superioare.

În plus față de prelucrarea de rutină pentru bacteriile patogene, prin metoda Gram și cultură, sputa poate fi prelucrată pentru diverși alți patogeni, inclusiv colorații și cultură pentru micobacterii sau fungi, cultură pentru virusuri și colorații pentru *Pneumocystis jiroveci*. În cazul sputei obținute pentru evaluarea pneumoniei cu *P. jiroveci*, la un pacient infectat cu HIV, de exemplu, sputa ar trebui să fie recoltată mai degrabă prin inducere decât prin expectorație spontană, iar pentru a detecta microorganismul ar trebui utilizată o colorație imunofluorescentă. Impregnarea citologică a sputei pentru celulele maligne, folosind metoda tradițională Papanicolaou, permite evaluarea non-invazivă a unui presupus cancer pulmonar. Colorațiile și culturile tradiționale sunt în prezent suplimentate, în anumite cazuri, cu tehnici imunologice și metode de biologie moleculară, ce includ utilizarea amplificării prin reacția de polimerizare în lanț și sonde ADN.

PUNCȚIA ASPIRATIVĂ PERCUTANATĂ (TRANSTORACICĂ)

Un ac poate fi inserat, prin peretele toracic, la nivelul leziunii, pentru a aspira materialul de analizat prin metode citologice și microbiologice. Aspirația poate fi realizată pentru a obține un diagnostic, pentru a decomprima și/sau drena o colecție lichidă. Acestă procedură este efectuată, de obicei, sub ghidare ecografică sau CT, pentru a verifica poziția acului și a asigura localizarea în leziune. Riscul potențial scăzut al procedurii (sângerare intrapulmonară sau crearea unui pneumotorax cu atelectazie pulmonară) în mâini experimentate este acceptabilă, de obicei, datorită informațiilor obținute. Totuși, o limitare a tehnicii o constituie eroarea de eșantionare din cauza dimensiunii mici a probei de țesut. Astfel, alte scopuri decât un diagnostic specific citologic sau microbiologic au o valoare clinică limitată.

TORACOCENTEZA

Obținerea de probe de lichid pleural prin toracocenteză este de obicei realizată în scopuri diagnostice sau, în caz de revărsat mare, pentru ameliorarea dispneei. Probele pentru diagnostic, recoltate atât prin puncție aspirativă „oarbă", cât și după localizare prin ecografie, permit analize microbiologice și citologice ale colecției lichidiene.

Analiza lichidului obținut, în ceea ce privește compoziția celulară și constituenții chimici, precum glucoză, proteine și lactat dehidrogenază, permite clasificarea revărsatului în exsudativ sau transsudativ (Cap. 21).

BRONHOSCOPIA

Bronhoscopia este procedeul de vizualizare directă a arborelui traheobronșic. Deși în prezent sunt utilizate aproape

exclusiv instrumentele flexibile cu fibră optică, bronhoscopia rigidă, realizată în general în sala de operație, la pacientul sub anestezie generală, își mai are funcționalitatea în anumite situații, în principal datorită tubului de aspirare mai mare și posibilității de ventilare a pacientului prin tubul bronhoscopului. Aceste situații includ extragerea unui corp străin și aspirarea unei hemoragii masive, pentru care canalul de aspirare mic al bronhoscopului flexibil ar fi insuficient.

BRONHOSCOPIA FLEXIBILĂ CU FIBRĂ OPTICĂ

Această procedură este realizată în ambulatoriu, pacientul fiind sedat, dar conștient. Bronhoscopul trece prin gură sau prin nas, printre corzile vocale și prin trahee. Capacitatea de a flexa aparatul optic face posibilă vizualizarea virtuală a tuturor căilor respiratorii până la nivelul bronhiilor subsegmentare. Bronhoscopistul este capabil să identifice patologia endobronșică, inclusiv tumori, granuloame, bronșite, corpi străini sau surse de sângerare. Pot fi obținute probe din leziunile căilor respiratorii prin diverse metode, precum lavaj, brosaj și biopsie. Lavajul implică instilații cu soluție salină sterilă printr-un canal al bronhoscopului, ce ajung la nivelul suprafeței leziunii. O parte din lichid este colectată prin sucțiunea realizată de bronhoscop și materialul recuperat poate fi analizat pentru celule (citologie) sau microorganisme (colorații standard și culturi). Brosajul sau biopsia suprafeței leziunii, utilizând o perie mică sau o pensă de biopsie la capătul unui cablu lung inserat prin canalul bronhoscopului, permit recuperarea de material celular sau țesut de analizat prin metode standard citologice sau histopatologice.

Bronhoscopul poate fi utilizat pentru a obține probe de la nivelul regiunii ce poate fi vizualizată direct (ex. căi respiratorii), dar și de la nivelul parenchimului pulmonar situat mai distal. Cu bronhoscopul plasat în bronhia subsegmentară, pot fi instilate prin el mici cantități de soluție salină, permițând obținerea de probe celulare și de microorganisme chiar de la nivelul spațiilor alveolare. Această procedură, numită lavaj bronhoalveolar, este utilă pentru obținerea microorganismelor precum *P. jiroveci* la pacienții cu infecție HIV.

Brosajul și biopsia parenchimului pulmonar distal pot fi realizate cu aceleași instrumente care au fost utilizate pentru obținerea probelor endobronșice. Aceste instrumente pot trece prin aparatul optic în căile respiratorii mici, unde penetrează peretele căilor respiratorii, permițând biopsia țesutului peribronșic alveolar. Această procedură, numită biopsie transbronșică, este utilizată când există o afecțiune difuză sau localizată de dimensiuni adecvate. Cu ajutorul imagisticii fluoroscopice, medicul este capabil să determine nu doar când și dacă instrumentul este în zona afectată, ci și apropierea acestuia de suprafața pleurală. Dacă pensa este prea aproape de suprafața pleurală, există riscul de a leza pleura și de a produce un pneumotorax; altă complicație potențială a biopsiei transbronșice este hemoragia pulmonară. Incidența acestor complicații este mai mică de câteva procente.

PUNCȚIA ASPIRATIVĂ TRANSBRONȘICĂ (TBNA)

Procedură ce implică utilizarea unui ac cu lumen ce trece printr-un bronhoscop pentru prelevarea unei mostre de țesut adiacent traheii sau unei bronhii mari. Acul trece prin peretele căilor respiratorii (transbronșic) și materialul celular poate fi aspirat din masa lezională sau ganglionii limfatici măriți, în general pentru căutarea celulelor maligne. Alte tehnici noi și promițătoare nu sunt încă disponibile pe scară largă; acestea sunt reprezentate de bronhoscopia cu fluorescență (pentru a detecta precoce malignizarea endobronșică) și ultrasonografia endobronșică (pentru a identifica și localiza mai bine patologia peribronșică și mediastinală). Mediastinoscopia a fost considerată standardul de aur pentru stadializarea mediastinală; totuși, TBNA permite recoltarea de probe din plămâni și ganglionii limfatici din jur fără a fi nevoie de intervenție chirurgicală sau anestezie generală.

ECOGRAFIA ENDOBRONȘICĂ (EBUS) – PUNCȚIA ASPIRATIVĂ TRANSBRONȘICĂ (TBNA)

Evoluția tehnicilor de puncție aspirativă au dus la dezvoltarea ecografiei endobronșice (*endobronchial ultrasound* – EBUS). Tehnologia utilizează un bronhoscop cu ultrasunete echipat cu o sondă ce permite puncția aspirativă cu ac fin a ganglionilor limfatici hilari și mediastinali, ghidată de imaginile ecografice în timp real. Această procedură oferă acces la zone mai greu accesibile și la ganglioni limfatici mai mici pentru stadializare. EBUS-TBNA are potențialul să acceseze aceleași stații ganglionare paratraheale și subcarinare ca și mediastinoscopia, dar se poate extinde și dincolo de ganglionii limfatici hilari (nivelurile 10 și 11). Utilitatea EBUS pentru alte indicații clinice decât cancerul pulmonar este neclară, deși studiile despre sarcoidoză arată eficiența ultrasonografiei endobronșice în diagnosticarea acestei boli.

PNEUMOLOGIA INTERVENȚIONALĂ (IP)

Pneumologia intervențională (*interventional pulmonology* – IP) a fost dezvoltată inițial pentru concentrarea pe procedurile care ameliorează starea pacienților cu leziuni toracice maligne avansate. Disponibilitatea tehnicilor avansate bronhoscopice și pleuroscopice dă posibilitatea specialiștilor în pneumologie intervențională să găsească alternative la chirurgie pentru pacienții cu o mare varietate de probleme și afecțiuni la nivel toracic. Pneumologia intervențională poate fi definită ca „arta și știința medicinei în raport cu performanțele diagnosticului și procedurilor invazive terapeutice ce necesită o formare suplimentară

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

și expertiză dincolo de cea necesară în medicina pulmonară convențională".

Unul din rolurile principale ale medicului specialist în pneumologie intervențională este obținerea de țesut pentru diagnosticarea leziunilor de la nivel toracic. Câteva tehnici prezentate sunt deja parte din practica de zi cu zi a acestor medici. TBNA se utilizează pentru obținerea de probe citologice, histologice sau microbiologice de la nivelul leziunilor căilor respiratorii, parenchimului pulmonar sau mediastinului. TBNA este frecvent utilizat în combinație cu EBUS pentru a ameliora eficiența diagnostică. Puncția aspirativă și puncția-biopsie transtoracică (TTNA/B) se referă la obținerea unei probe de la nivelul leziunilor ce implică peretele toracic, parenchimul pulmonar și mediastinul, pentru examinări citologice, histopatologice sau microbiologice.

BRONHOSCOPIA CU AUTOFLUORESCENȚĂ

Bronhoscopia cu autofluorescență (AFB) utilizează bronhoscoape cu sursă de lumină suplimentară, ce permite unui operator cu experiență (specialist în pneumologie intervențională sau chirurg) să diferențieze țesutul normal de cel afectat. Această tehnică poate fi utilizată ca instrument de screening la pacienții cu risc crescut, pentru inspectarea arborelui traheobronșic în vederea identificării leziunilor premaligne (displazia căilor respiratorii) și a carcinomului *in situ*.

TORACOSCOPIA MEDICALĂ

Toracoscopia medicală (pleuroscopia) se concentrează pe diagnosticarea problemelor pleurale. Procedura este realizată cu un pleuroscop convențional rigid sau semirigid (asemănător ca model cu bronhoscopul, ce permite operatorului să inspecteze suprafața pleurală, să ia o probă din și/sau să dreneze lichidul pleural și să realizeze biopsii țintite ale pleurei parietale). Toracoscopia medicală poate fi realizată în cabinetul de bronhoscopie sau în sala de operații, cu pacientul sub sedare conștientă și anestezie locală. Prin contrast, chirurgia toracică video-asistată necesită anestezie generală și este realizată doar în sala de operații. Toracoscopia medicală este indicată de obicei pentru evaluarea revărsatului pleural sau biopsia unei presupuse carcinomatoze pleurale parietale. Poate fi utilizată și pentru plasarea unui tub de dren toracic sub ghidare vizuală sau realizarea unei pleurodeze chimice sau cu talc, o intervenție terapeutică ce previne recurența revărsatului pleural (de obicei malign) sau a pnemotoraxului.

BRONHOSCOPIA TERAPEUTICĂ

Bronhoscopul poate furniza oportunitatea unui diagnostic, precum și a unui tratament. Unul din rolurile importante ale specialistului în pneumologie intervențională este realizarea unei bronhoscopii terapeutice. De exemplu, un corp străin aspirat poate fi extras cu un instrument care trece prin bronhoscop (flexibil sau rigid) și sângerarea poate fi ținută sub control cu un cateter cu balon introdus similar. Tehnici mai noi, realizate cu ajutorul bronhoscopului, includ metode de obținere și menținere a permeabilității căilor respiratorii ce sunt parțial sau complet obturate, în special de tumori. Aceste tehnici includ terapia cu laser, crioterapia, coagularea cu plasmă de argon, electrocauterizarea, bronhoplastia și dilatarea cu balon și plasarea stentului. Mulți medici sunt instruiți pentru a realiza traheotomie percutanată.

TEHNICI CHIRURGICALE PENTRU OBȚINEREA PROBELOR BIOLOGICE

Evaluarea și diagnosticul afecțiunilor de la nivel toracic implică, de obicei, colaborarea medicului pneumolog cu chirurgul toracic. În timp ce procedurile de tipul mediastinoscopici, chirurgiei toracice video-asistate și toracotomiei sunt realizate de un chirurg toracic, cele minim invazive pot fi efectuate atât de un pneumolog, cât și de un chirurg toracic.

MEDIASTINOSCOPIA ȘI MEDIASTINOTOMIA

Stadializarea adecvată a cancerului pulmonar este de importanță majoră pentru determinarea regimului terapeutic. Cu toate că examinarea cu CT și PET sunt folositoare pentru stabilirea dimensiunii și naturii ganglionilor limfatici mediastinali ca parte a stadializării cancerului pulmonar, biopsia tisulară și examenul histopatologic sunt, deseori, decisive pentru diagnosticarea maselor tumorale mediastinale sau a adenopatiei mediastinale. Cele două proceduri chirurgicale majore, utilizate pentru a obține probe de la nivelul maselor tumorale sau ganglionilor din mediastin, sunt mediastinoscopia (abordare suprasternală) și mediastinotomia (abordare parasternală). Ambele proceduri sunt realizate cu anestezie generală, de un chirurg specializat. În cazul mediastinoscopiei suprasternale, un endoscop rigid este inserat la nivelul incizurii jugulare și trece în mediastin, anterior de trahee. Țesutul poate fi obținut cu ajutorul pensei de biopsie care trece prin aparatul optic, recoltând probe din mase tumorale sau ganglioni aflați în poziție paratraheală sau pretraheală (nivelurile 2D, 2S, 3, 4D, 4S). Ganglionii limfatici aortopulmonari (nivelurile 5, 6) nu sunt accesibili pe această cale și de aceea sunt examinați de obicei prin intermediul mediastinotomiei parasternale (procedura Chamberlain). Această abordare implică o incizie parasternală și o disecție directă până la formațiunea sau nodulul ce necesită biopsie.

Ca o alternativă a chirurgiei, bronhoscopul poate fi utilizat pentru TBNA (prezentată mai sus) în vederea obținerii de țesut mediastinal și, când e combinată cu EBUS, poate permite accesul la aceleași stații ganglionare asociate mediastinoscopiei, dar și extinde accesul dincolo de ganglionii

limfatici hilari (nivelurile 10, 11). În cele din urmă, aspirația cu ac fin (FNA) prin ecoendoscopie (EUS) este o procedură complementară EBUS-FNA în stadializarea cancerului pulmonar. EUS-FNA este realizată prin esofag și este recomandarea ideală pentru recoltarea de țesut din ganglionii limfatici mediastinali posteriori (nivelurile 7, 8, 9). Deoarece imagistica ecografică nu poate penetra spațiile umplute cu aer, zona anterioară traheii nu poate fi evaluată cu exactitate și reprezintă un „spațiu" orb pentru EUS-FNA. Oricum, EBUS-FNA poate vizualiza ganglionii limfatici anteriori și poate completa EUS-FNA. Combinația dintre EUS-FNA și EBUS-FNA este o tehnică alternativă intervenției chirurgicale pentru stadializarea mediastinală în afecțiunile maligne toracice.

CHIRURGIA TORACICĂ VIDEO-ASISTATĂ (VATS)

Progresele în tehnologia video au permis dezvoltarea torascopiei, sau VATS, pentru diagnosticarea și managementului bolilor pleurale sau parenchimale pulmonare. Această procedură este realizată în sala de operație, utilizând ventilația unui singur plămân cu intubarea endotraheală cu lumen dublu și implică trecerea unui endoscop rigid cu lentilă distală printr-un trocar inserat în pleură. Imaginea cu claritate superioară apare pe ecranul unui monitor, dând posibilitatea operatorului să manipuleze instrumentele ajunse în spațiul pleural prin intermediul unor mici incizii intercostale separate. Cu aceste instrumente, operatorul poate biopsia leziunea pleurală sub vizualizare directă. În plus, această procedură este acum utilizată în mod obișnuit pentru a biopsia țesuturile pulmonare periferice sau pentru a îndepărta nodulii periferici, atât în scop terapeutic, cât și diagnostic. Această procedură mai puțin invazivă a înlocuit în mare măsură „biopsia pulmonară deschisă" tradițională realizată prin toracotomie. Decizia de a utiliza tehnica VATS în locul realizării toracotomiei deschise este luată de chirurgul toracic și se bazează pe capacitatea pacientului de a tolera ventilația unui singur plămân, necesară pentru a permite vizualizarea adecvată a plămânului. Odată cu progresele instrumentarului și experiența, VATS poate fi utilizată pentru realizarea unor proceduri anterior toracotomiei, precum biopsia pulmonară, rezecția nodulilor pulmonari, lobectomia, pneumonectomia, fereastra pericardică și alte proceduri toracice chirurgicale standard; în plus, permite realizarea lor într-o manieră minim invazivă.

TORACOTOMIA

Chiar dacă e adeseori înlocuită de VATS, toracotomia rămâne o opțiune pentru prelevarea țesutului pulmonar în scop diagnostic. Furnizează cea mai mare cantitate de țesut și poate fi utilizată pentru biopsia și/sau excizia unor leziuni prea profunde sau prea apropiate de structurile vitale pentru a fi îndepărtate prin VATS. Alegerea între toracotomie și VATS trebuie să fie realizată în funcție de caz.

MULȚUMIRI

Mulțumim dr. Scott Manaker și dr. Scott Weinberger pentru contribuția lor la versiunea anterioară a acestui capitol.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 7

ATLAS DE IMAGISTICĂ TORACICĂ

Patricia Kritek ■ John J. Reilly, Jr.

Acest atlas de imagistică toracică este o colecție de radiografii și tomografii computerizate toracice interesante. Citirile filmelor au rolul de a ilustra principalele manifestări specifice. Textul asociat nu are intenția de a fi o evaluare cuprinzătoare a imaginilor.

EXEMPLE DE IMAGINI NORMALE

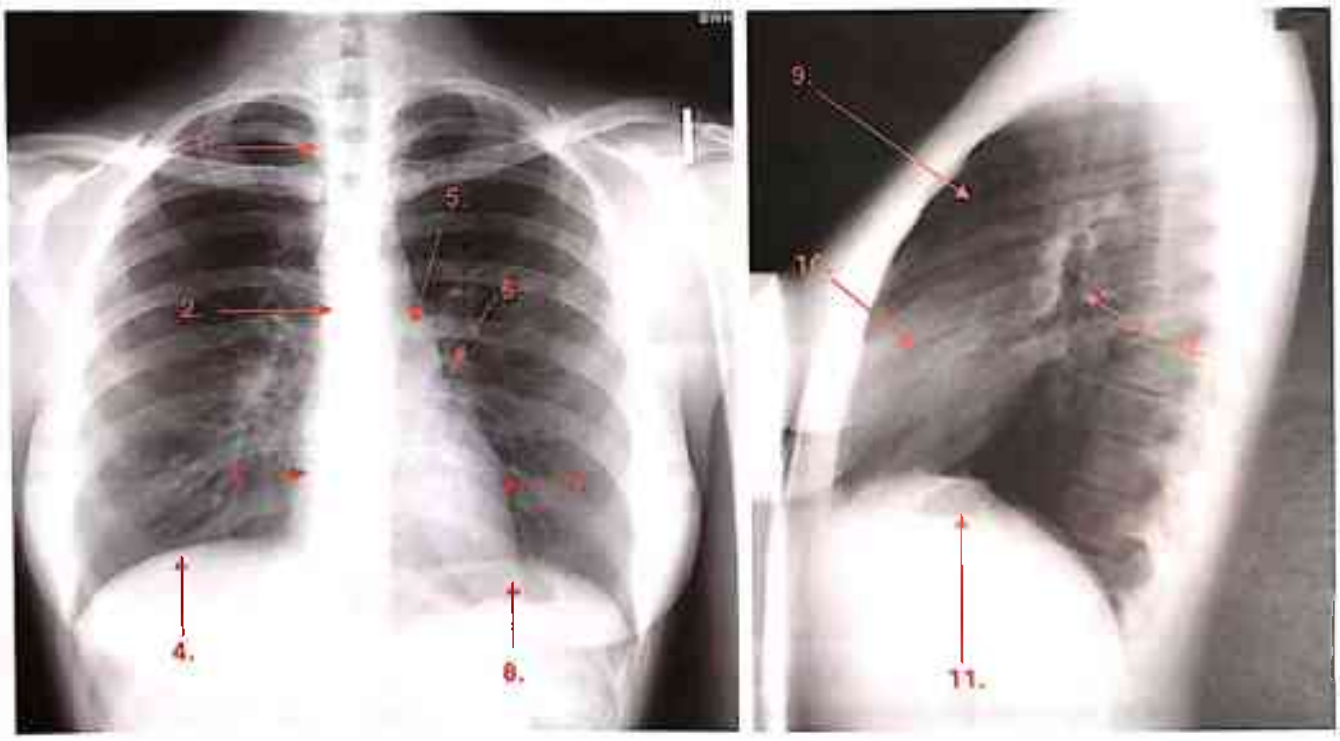


FIGURA 7-1
Radiografie toracică normală — trecerea în revistă a anatomiei. 1. Traheea. 2. Carena. 3. Atriul drept. 4. Hemidiafragmul drept. 5. Butonul aortic. 6. Hilul stâng. 7. Ventriculul stâng. 8. Hemidiafragmul stâng (cu camera cu aer a stomacului). 9. Spațiul clar retrosternal. 10. Ventriculul drept. 11. Hemidiafragmul stâng (cu camera cu aer a stomacului) 12. Bronhia lobului stâng superior.

Scanned with OKEN Scanner

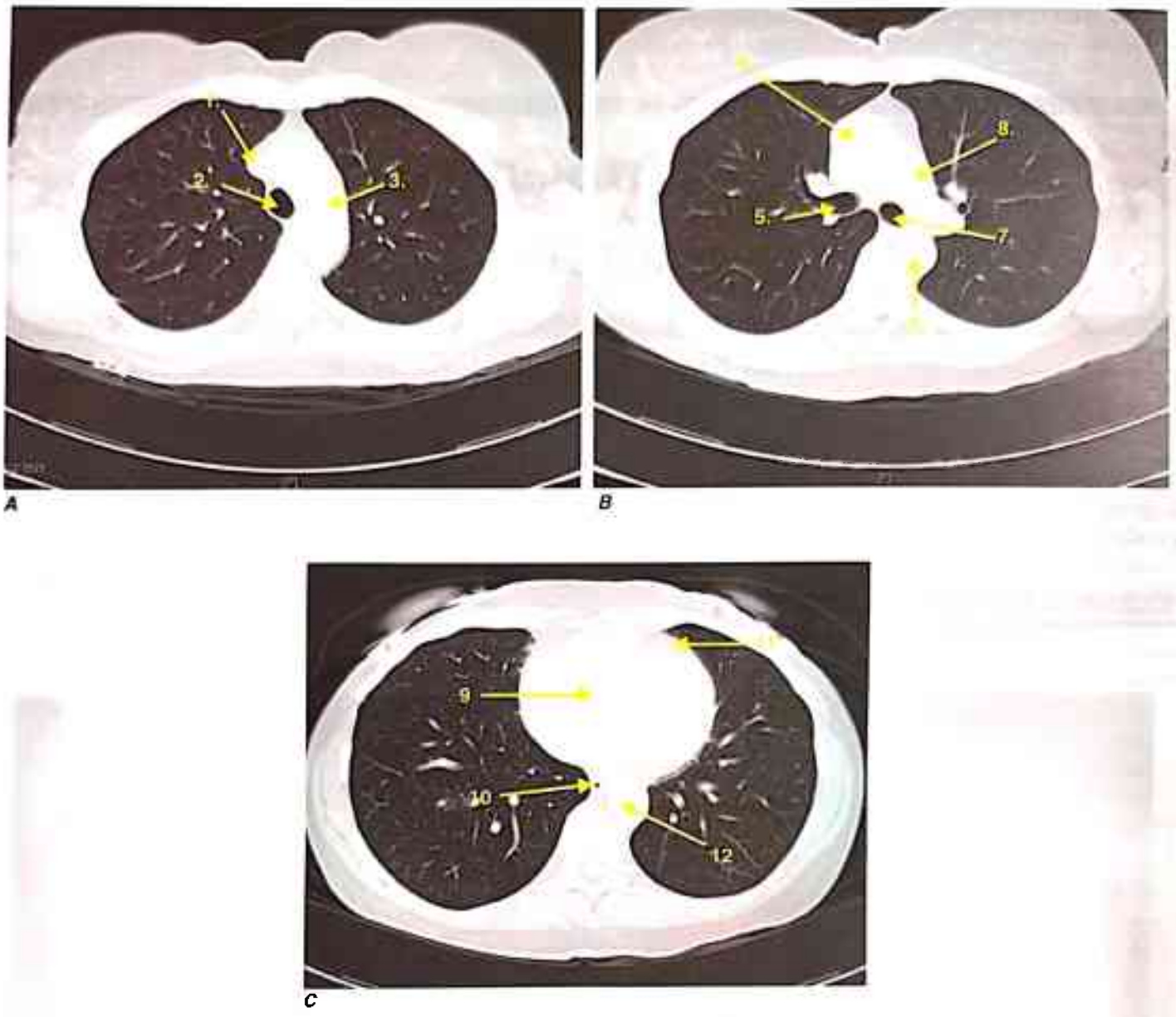


FIGURA 7-2

Tomografie computerizată toracică normală – anatomie. 1. Vena cavă superioară. 2. Traheea. 3. Arcul aortic. 4. Aorta ascendentă. 5. Bronhia principală dreaptă. 6. Aorta descendentă. 7. Bronhia principală stângă. 8. Artera pulmonară principală. 9. Cordul. 10. Esofagul. 11. Pericardul. 12. Aorta descendentă.

Scanned with OKEN Scanner

PIERDERE DE VOLUM

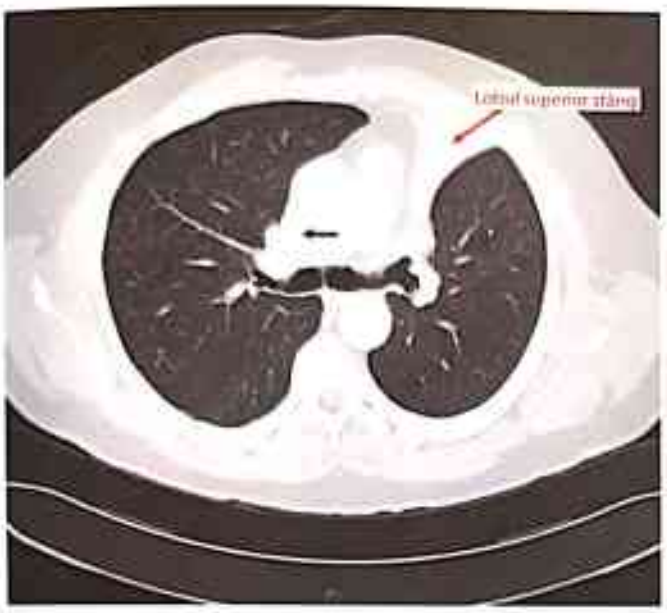


FIGURA 7-3
CT demonstrează colaps al lobului superior stâng. Pacientul a fost descoperit cu leziune endobronșică (invizibilă pe imaginea CT) manifestată prin acest semn. Vena cavă superioară (*săgeata neagră*) este parțial opacifiată prin contrast intravenos. (Lobul superior stâng).

FIGURA 7-4
CT indică colaps cronic al lobului inferior stâng. Se observă pierderea dramatică de volum cu aerare minimă. Există deplasare mediastinală discretă spre stânga.

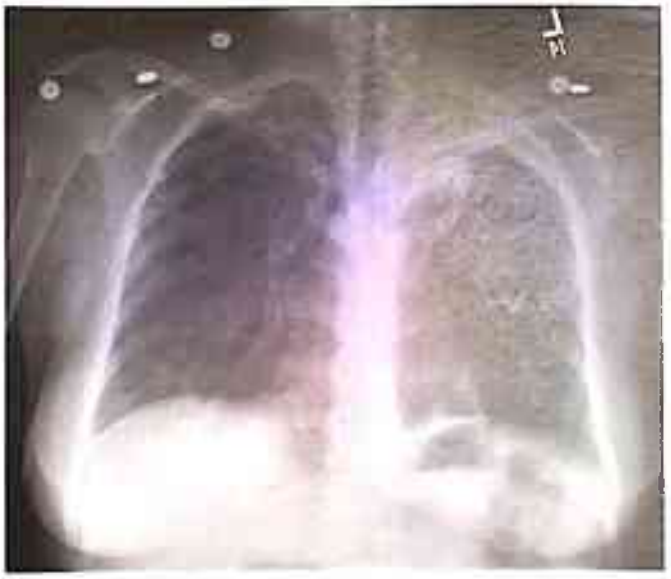


FIGURA 7-5
Cicatrizare în lobul superior stâng cu retracție hilară și cu cicatrizare mai puțin accentuată în lobul superior drept. Modificările sunt în concordanță cu infecția tuberculoasă anterioară la un imigrant din Ecuador.

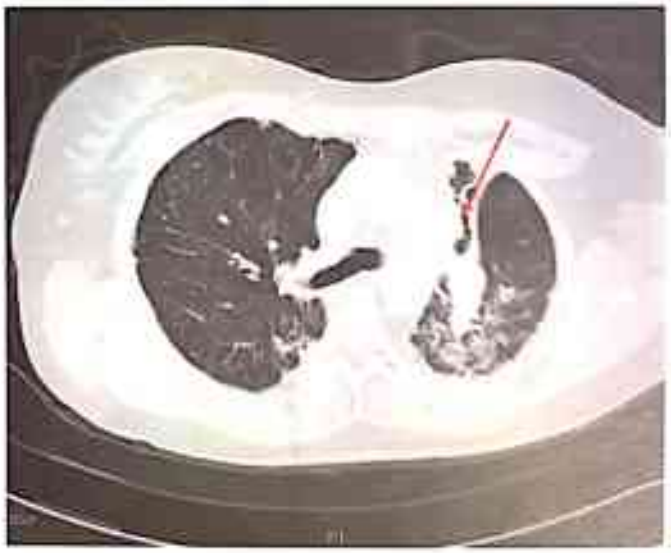


FIGURA 7-6
Cicatrizare apicală, bronșiectazie de tracțiune (*săgeata roșie*) și volum pulmonar scăzut ce corespund infecției tuberculoase anterioare. Modificări mai semnificative în plămânul stâng.

Scanned with OKEN Scanner

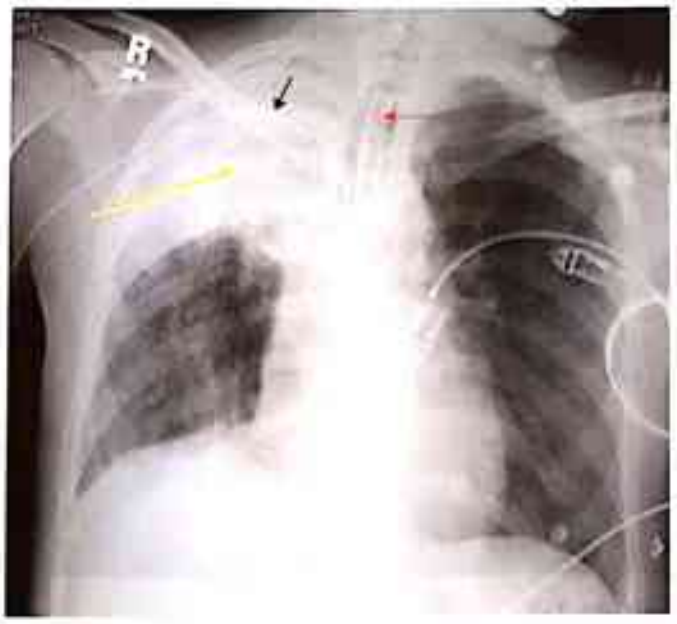


FIGURA 7-7
Radiografie toracică (RT) ce arată colapsul lobului drept superior (*săgeata galbenă*). Se observă pierderea de volum demonstrată de hemidiafragmul drept ascensionat, precum și de deplasarea mediastinală spre dreapta. De asemenea, pe film apar o sondă endotraheală (*săgeata roșie*) și un cateter venos central (*săgeata neagră*).

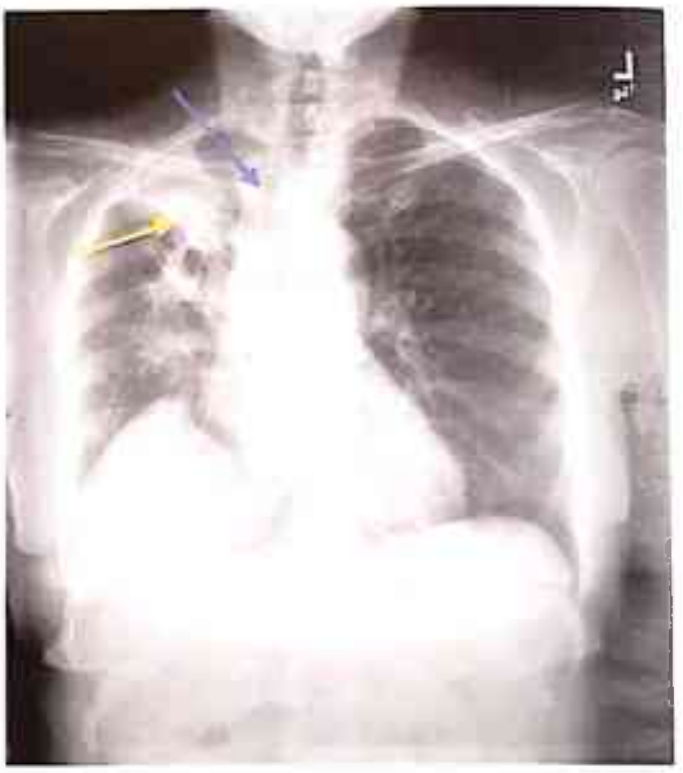


FIGURA 7-8
Opacitate în lobul superior drept. Se observă pierderea de volum indicată de ascensionarea hemidiafragmului drept, elevarea scizurii mici (*săgeata galbenă*) și deviația traheii spre dreapta (*săgeata albastră*).

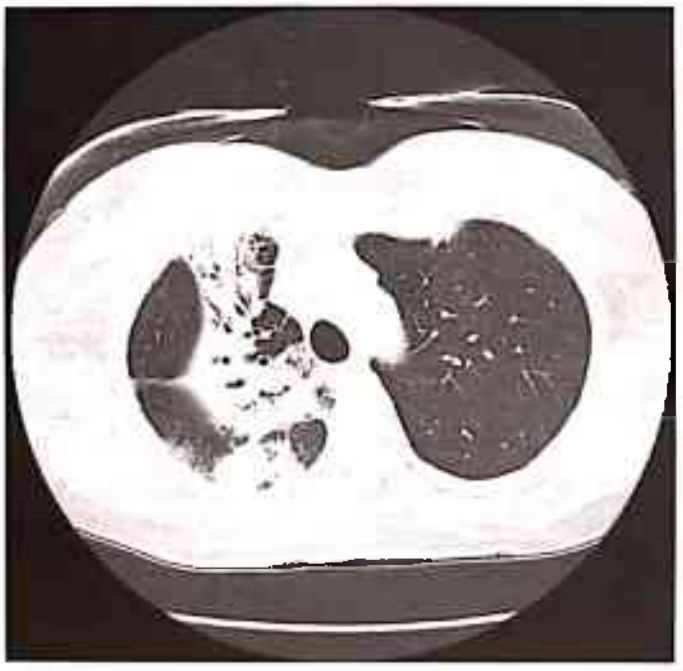


FIGURA 7-9
Imagine CT a aceleiași opacități din lobul drept superior. Se observă bronhograma aerică și zonele de condensare.

Scanned with OKEN Scanner

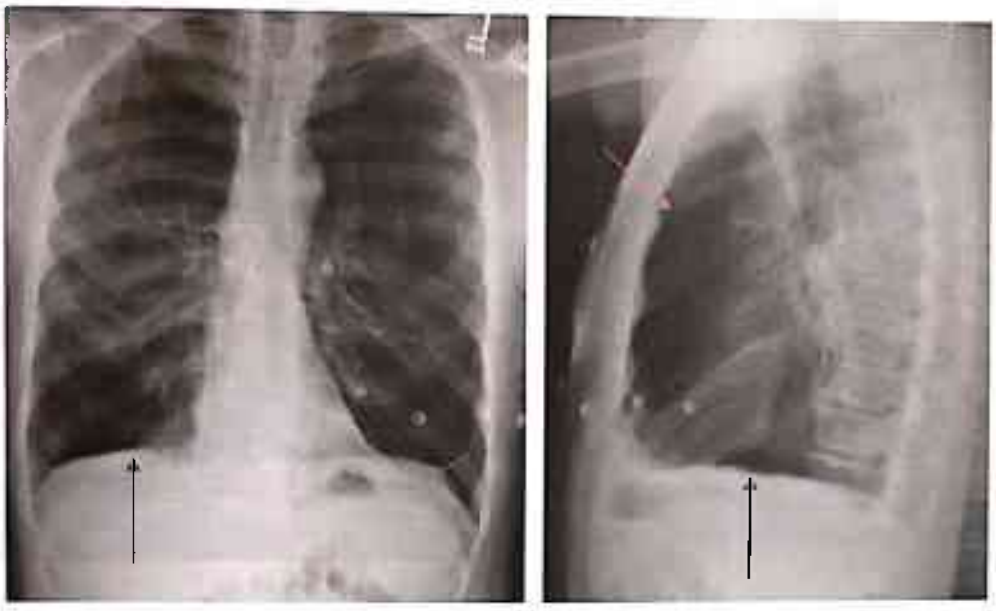


FIGURA 7-10
Emfizem cu creșterea transparenței, aplatizarea diafragmului (*săgețile negre*), creșterea diametrului antero-posterior și mărirea spațiului clar retrosternal (*săgeata roșie*).

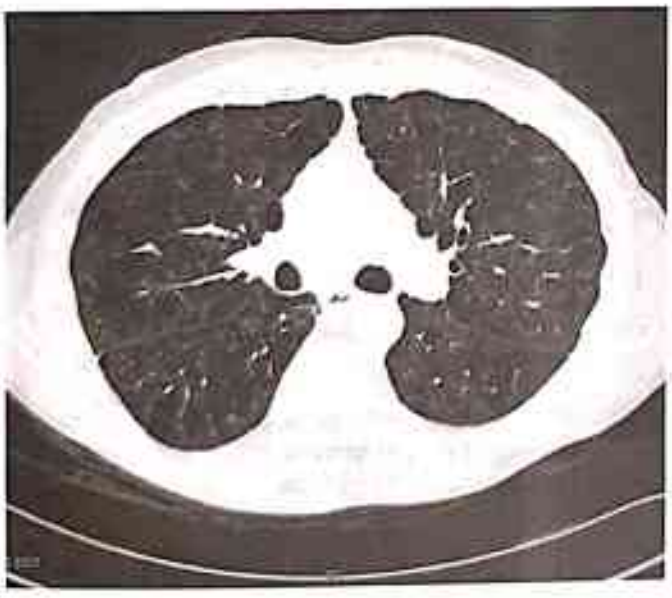


FIGURA 7-11
Imagine CT de emfizem difuz, bilateral.

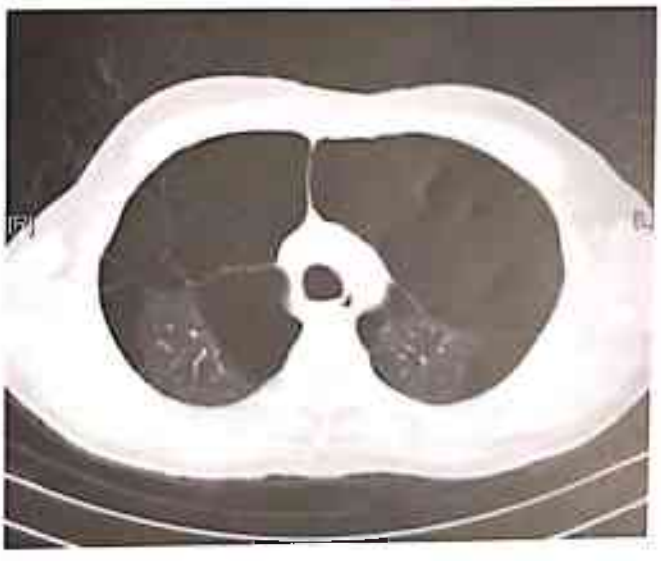


FIGURA 7-12
Imagine CT de emfizem bulos.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

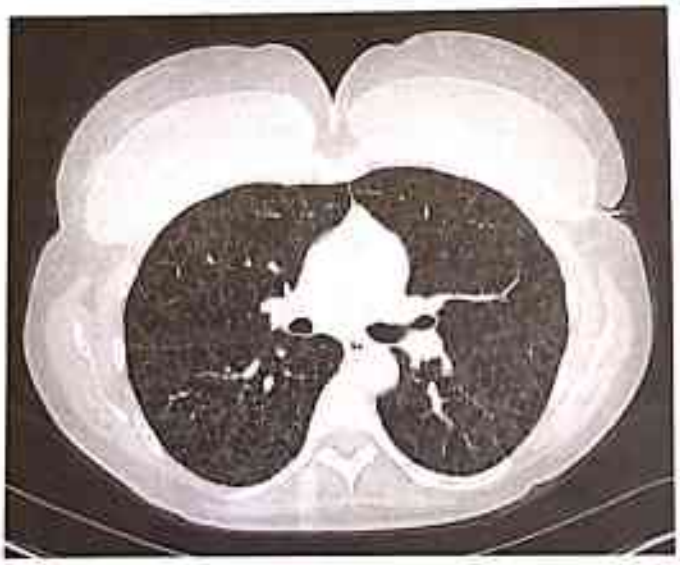


FIGURA 7-13
Limfangioleiomiomatoză – se observă chisturile parenchimatoase multiple cu pereți subțiri.

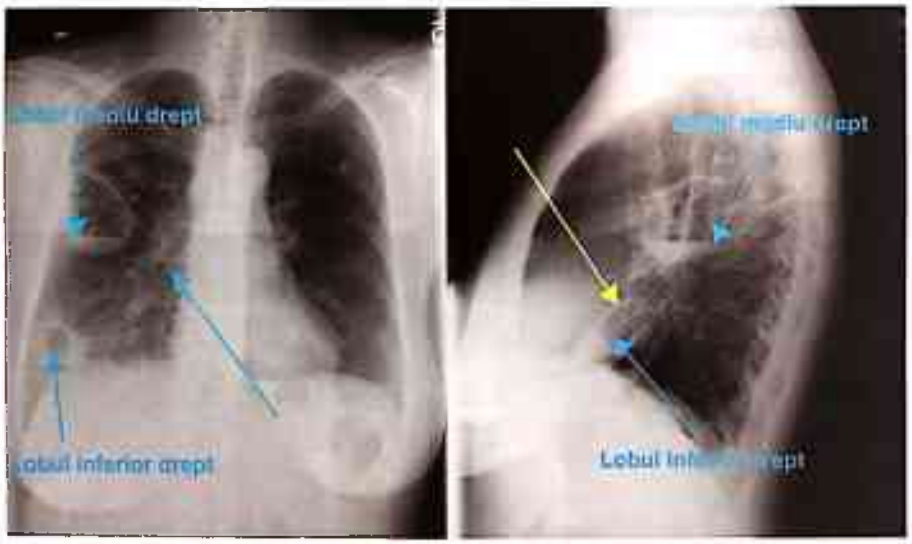


FIGURA 7-14
Două cavități pe radiografiile postero-anterioară (PA) și laterală. Cavitățile și nivelurile hidro-aerice sunt indicate de săgețile albastre. Cavitatea mai mică este localizată în lobul inferior drept (localizat sub marea scizură, identificat cu *săgeata galbenă*) și cavitatea mai mare este localizată în lobul mediu drept, care este localizat între scizurile mică (*săgeata albastră*) și mare. Există o opacitate asociată ce înconjoară cavitatea din lobul inferior drept.

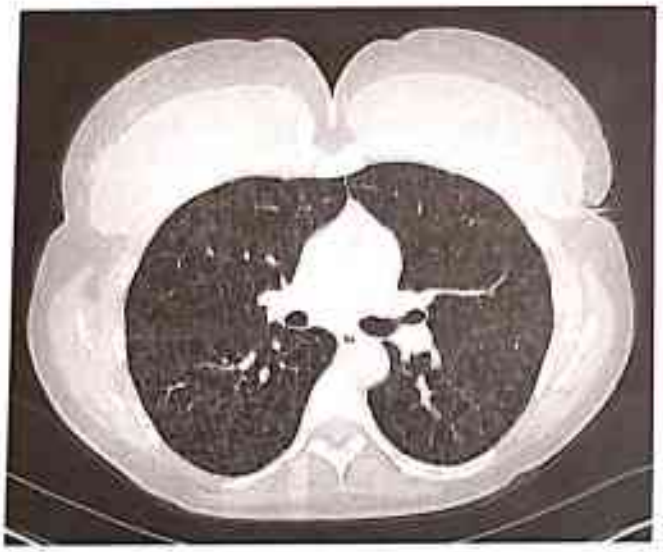


FIGURA 7-13
Limfangioleiomiomatoză – se observă chisturile parenchimatoase multiple cu pereți subțiri.

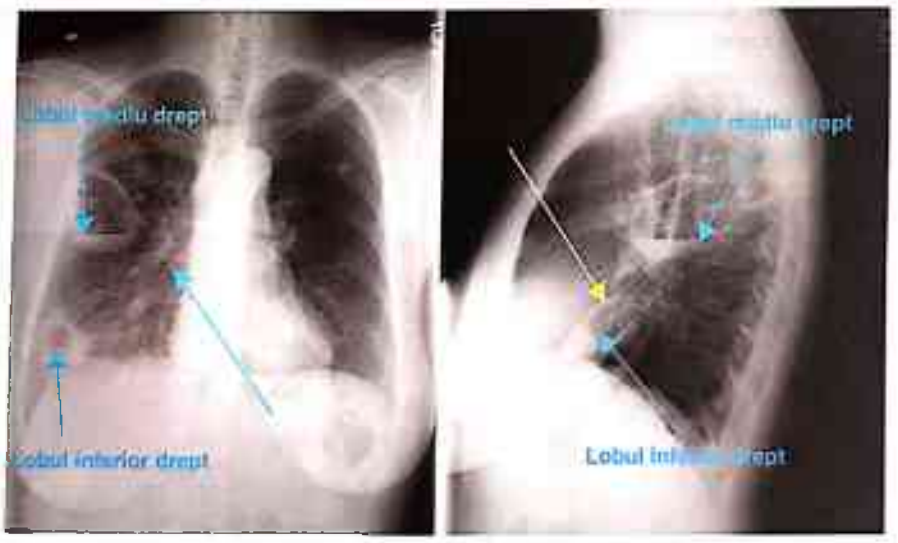


FIGURA 7-14
Două cavități pe radiografiile postero-anterioară (PA) și laterală. Cavitățile și nivelurile hidro-aerice sunt indicate de săgețile albastre. Cavitatea mai mică este localizată în lobul inferior drept (localizat sub marea scizură, identificat cu *săgeata galbenă*) și cavitatea mai mare este localizată în lobul mediu drept, care este localizat între scizurile mică (*săgeata albastră*) și mare. Există o opacitate asociată ce înconjoară cavitatea din lobul inferior drept.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

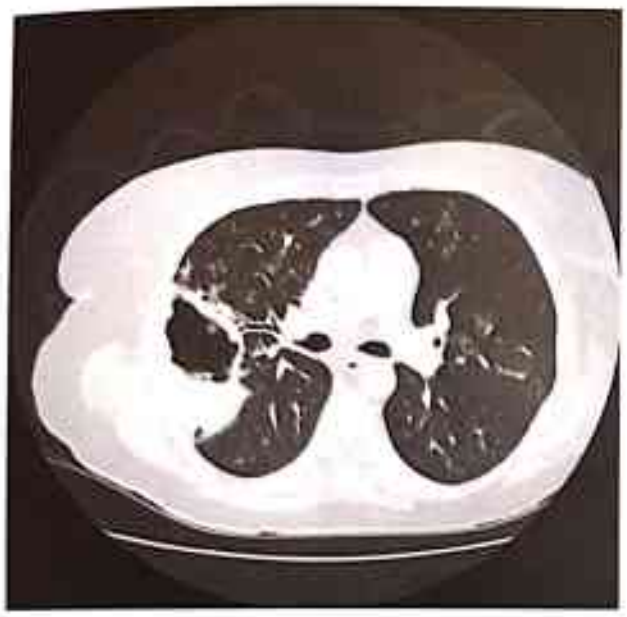


FIGURA 7-15
Imagine CT a cavităţii parenchimatoase.

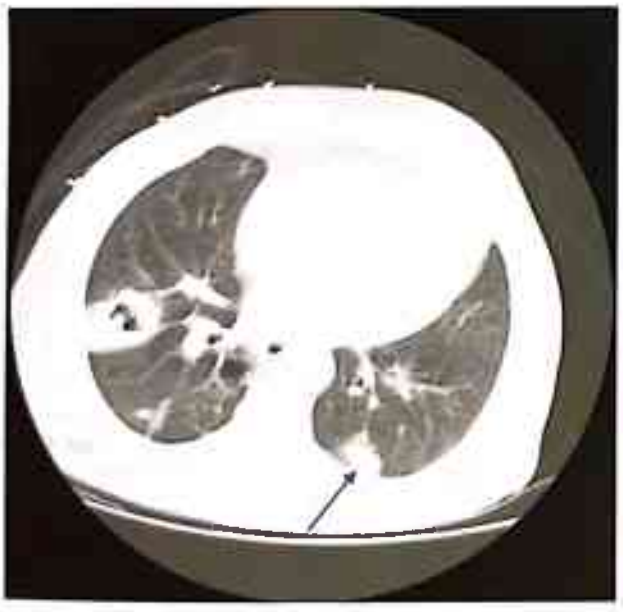


FIGURA 7-16
Leziuni pulmonare cavitare cu pereţi îngroşaţi. Leziunea din plămânul drept are pereţi groşi şi cavitaţie avansată, în timp ce nodulul mai mic din stânga are modificări cavitare incipiente (*săgeata*). Acest pacient a fost diagnosticat cu infecţie cu *Nocardia*.

FIGURA 7-17
Insuficienţă cardiacă congestivă uşoară. Se observă liniile Kerley B (*săgeata neagră*) şi infiltraţia perivasculară (*săgeata galbenă*), precum şi congestia vasculară pulmonară (*săgeata roşie*).

FIGURA 7-18
Edem pulmonar. Se observă vascularizaţia indistinctă, opacităţile perihilare şi opacităţile reticulare interstiţiale periferice. Cu toate că acesta este un film anteroposterior ce face mai dificil de evaluat dimensiunea cordului, silueta cardiacă tot apare mărită.

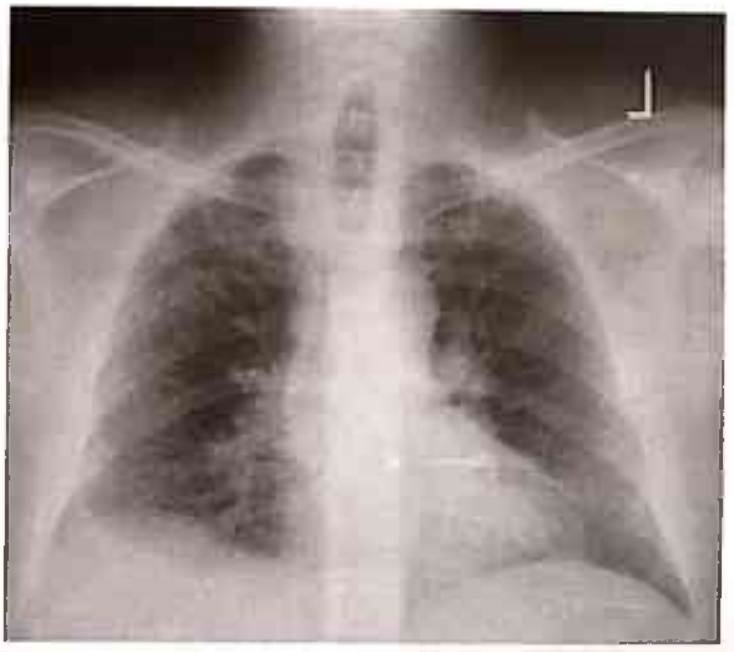


FIGURA 7-19
Radiografie toracică pe care se vizualizează opacități nodulare reticulare, bilaterale, cu volume pulmonare mici ce corespund la examenul morfopatologic unei pneumonite intersiţiale uzuale (PIU). Din punct de vedere clinic, acest termen este folosit alternativ cu cel de fibroză pulmonară idiopatică (FPI).

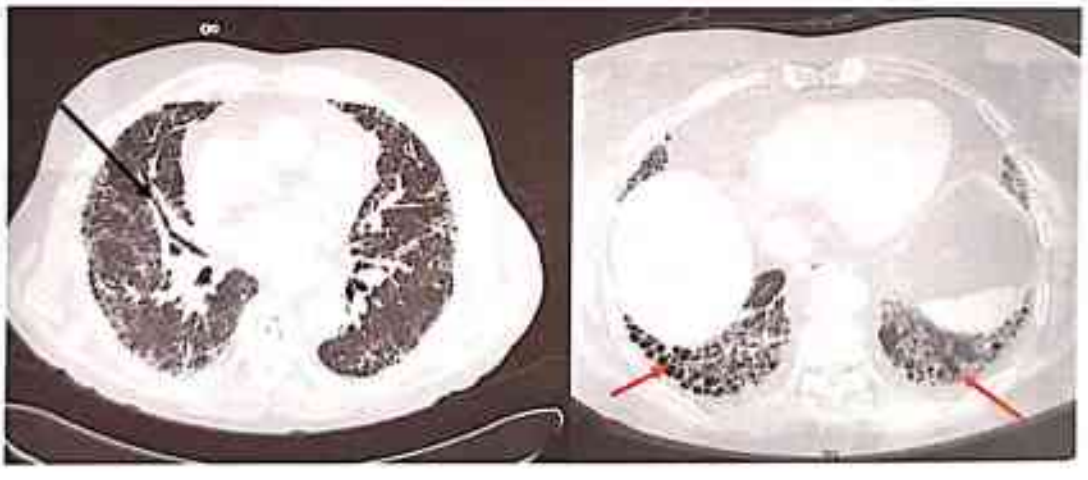
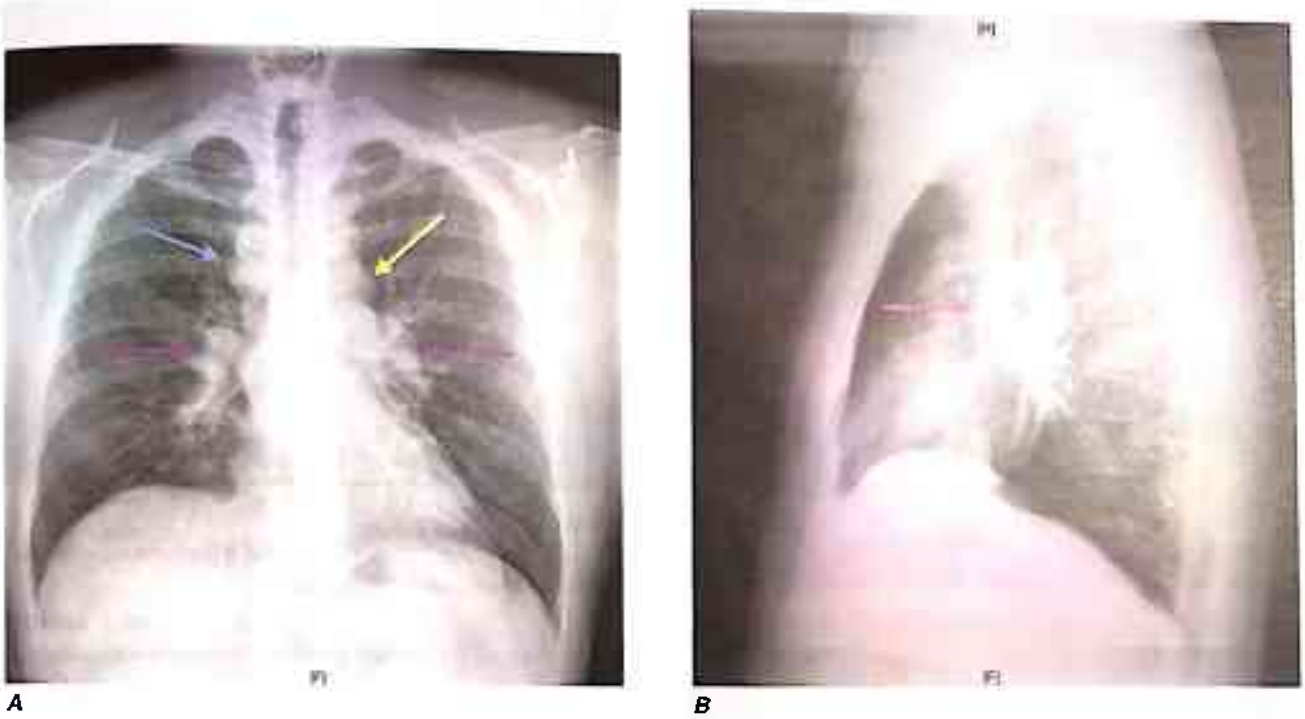


FIGURA 7-20
Imagine CT a pneumonitei interstiţiale uzuale (PIU), cunoscută şi ca fibroză pulmonară idiopatică (FPI). Manifestările clasice includ bronşiectazii de tracţiune (*săgeata neagră*) şi leziuni în faguri de miere (*săgeţile roşii*). Se observă predominanţa subpleurală, bazilară, a leziunilor tip fagure de miere.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner



A B

FIGURA 7-21
(A) Film toracic PA – se observă prezența limfadenopatiei paratraheale (*săgeata albastră*), în fereastra aortopulmonară (*săgeata galbenă*), și hilare (*săgeata mov*). **(B)** Film lateral – se observă limfadenopatia hilară (*săgeata mov*).

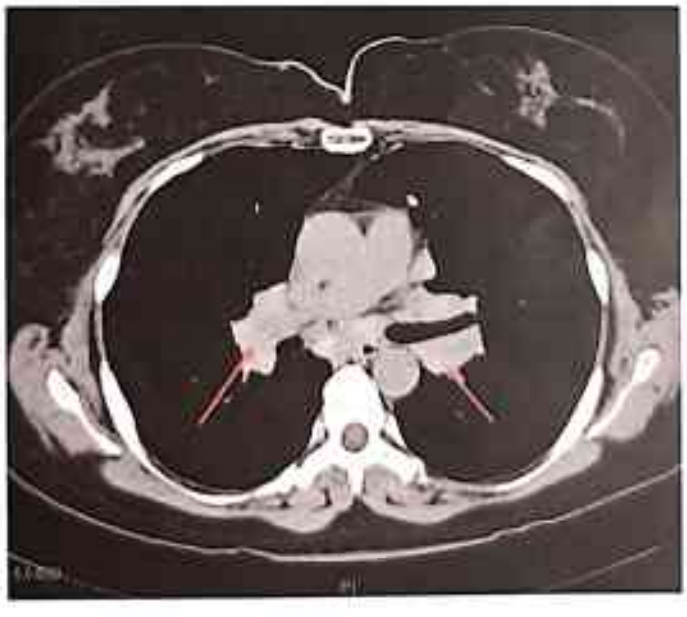
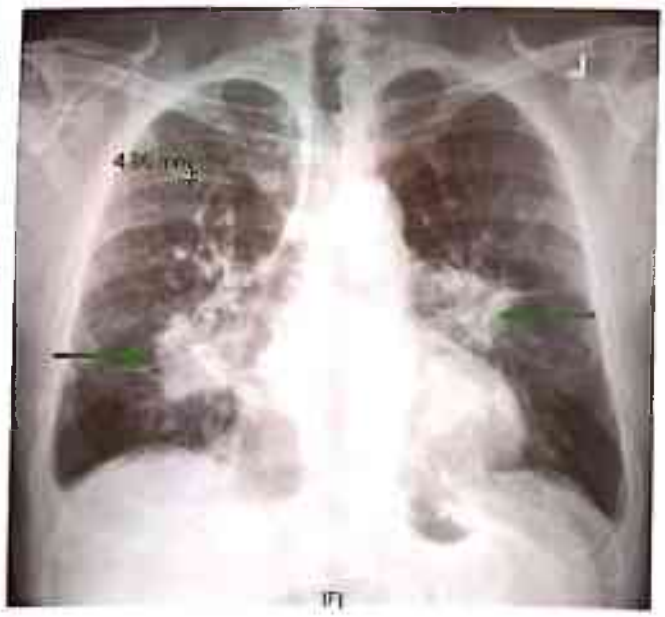
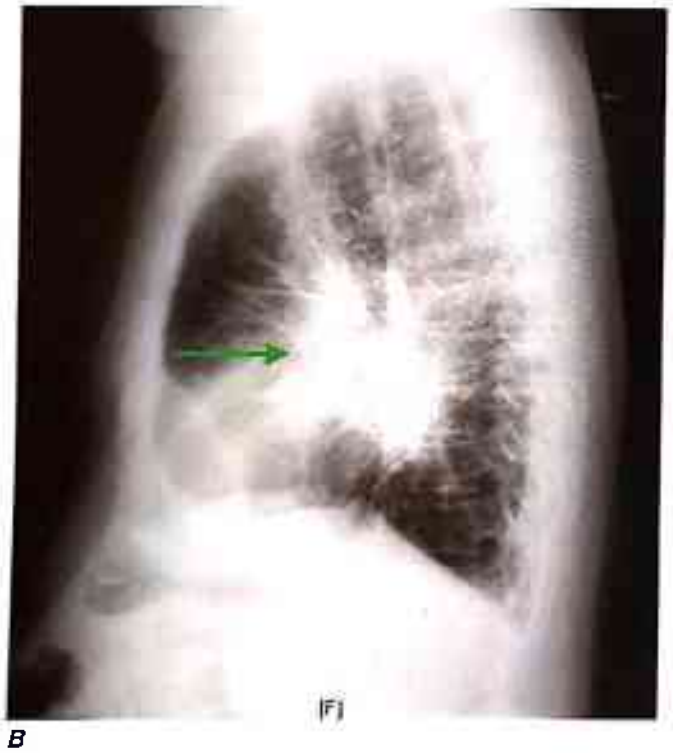


FIGURA 7-22
Sarcoidoză – imagine CT în stadiul I ce arată limfadenopatie voluminoasă hilară și mediastinală (*săgeți roșii*).



A



B

FIGURA 7-23
Sarcoidoză – radiografie toracică în stadiul II
(A) Film postero-anterior cu limfadenopatie hilară (*săgeți verzi*) și modificări parenchimatoase.
(B) Film lateral cu adenopatie hilară (*săgeți verzi*) și modificări parenchimatoase.

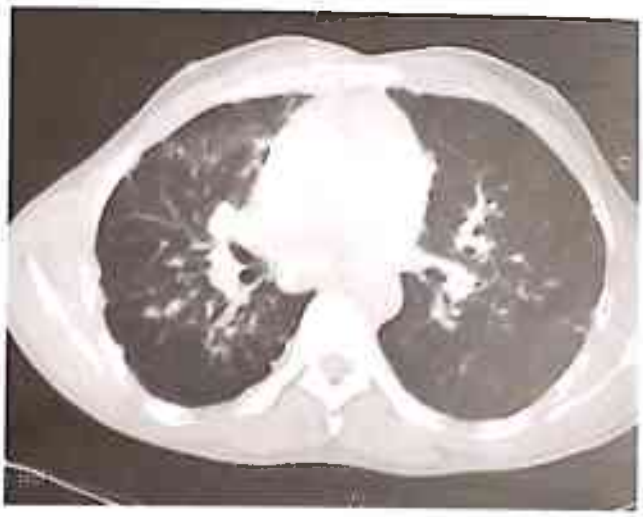


FIGURA 7-24
Sarcoidoză – imagine CT în stadiul II (limfadenopatie calcificată, infiltrate parenchimatoase).

FIGURA 7-25
Sarcoidoză – imagine CT în stadiul II (opacități nodulare ce urmează traiectul pachetelor bronhovasculare).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

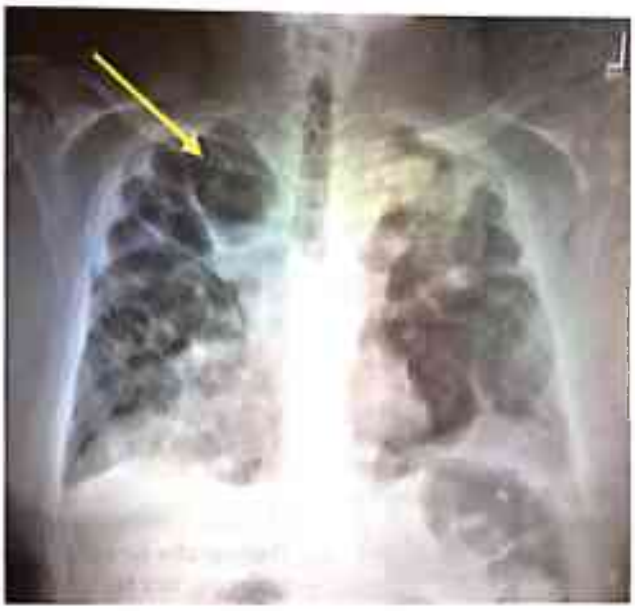


FIGURA 7-26
Sarcoidoză – stadiul IV cu boală pulmonară fibrotică și zone cavitare *(săgeți galbene)*.

PROCESE ALVEOLARE

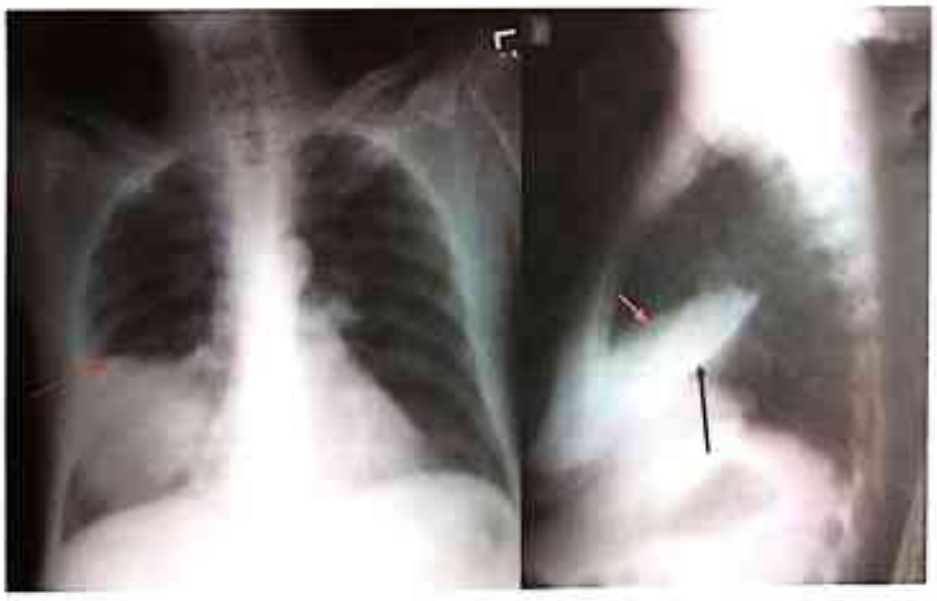


FIGURA 7-27
Opacitate în lobul mediu drept ce vizualizează scizurile mare (*săgeata neagră*) și mică (*săgeți roșii*), precum și „semnul siluetei" la nivelul marginii cardiace drepte.

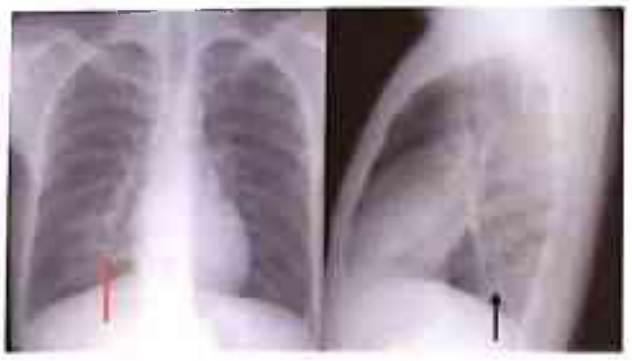


FIGURA 7-28
Pneumonie a lobului inferior drept – opacitate discretă pe filmul postero-anterior (*săgeată roșie*), în timp ce filmul lateral ilustrează „semnul spinal" (*săgeată neagră*) unde coloana vertebrală inferioară nu devine mai transparentă.

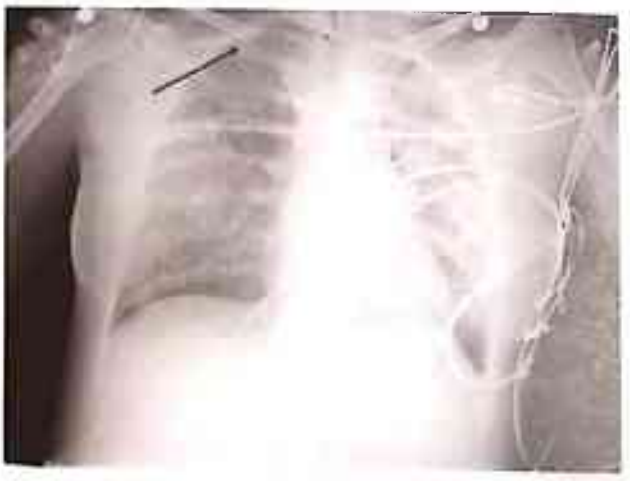


FIGURA 7-30
Radiografie toracică ce arată opacități alveolare difuze, bilaterale, fără revărsat pleural, corespunzătoare sindromului de detresă respiratorie acută (ARDS). Se observă că pacientul are sondă endotraheală (*săgeata roșie*) și cateter venos central (*săgeata neagră*).

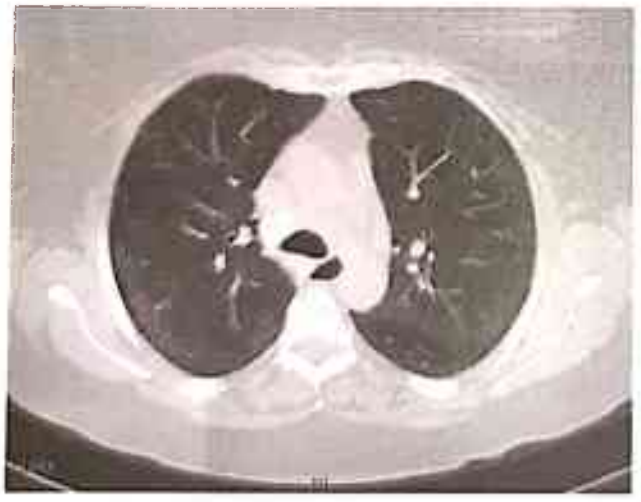


FIGURA 7-29
Imagine CT de opacități difuze, bilaterale, tip „sticlă mată". Această modificare este corespunzătoare densității lichidiene în spațiul alveolar.

FIGURA 7-31
Imagine CT de sindrom de detresă respiratorie acută ce arată opacități de tip „sticlă mată" cu zone de condensare în ariile pulmonare dependente.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

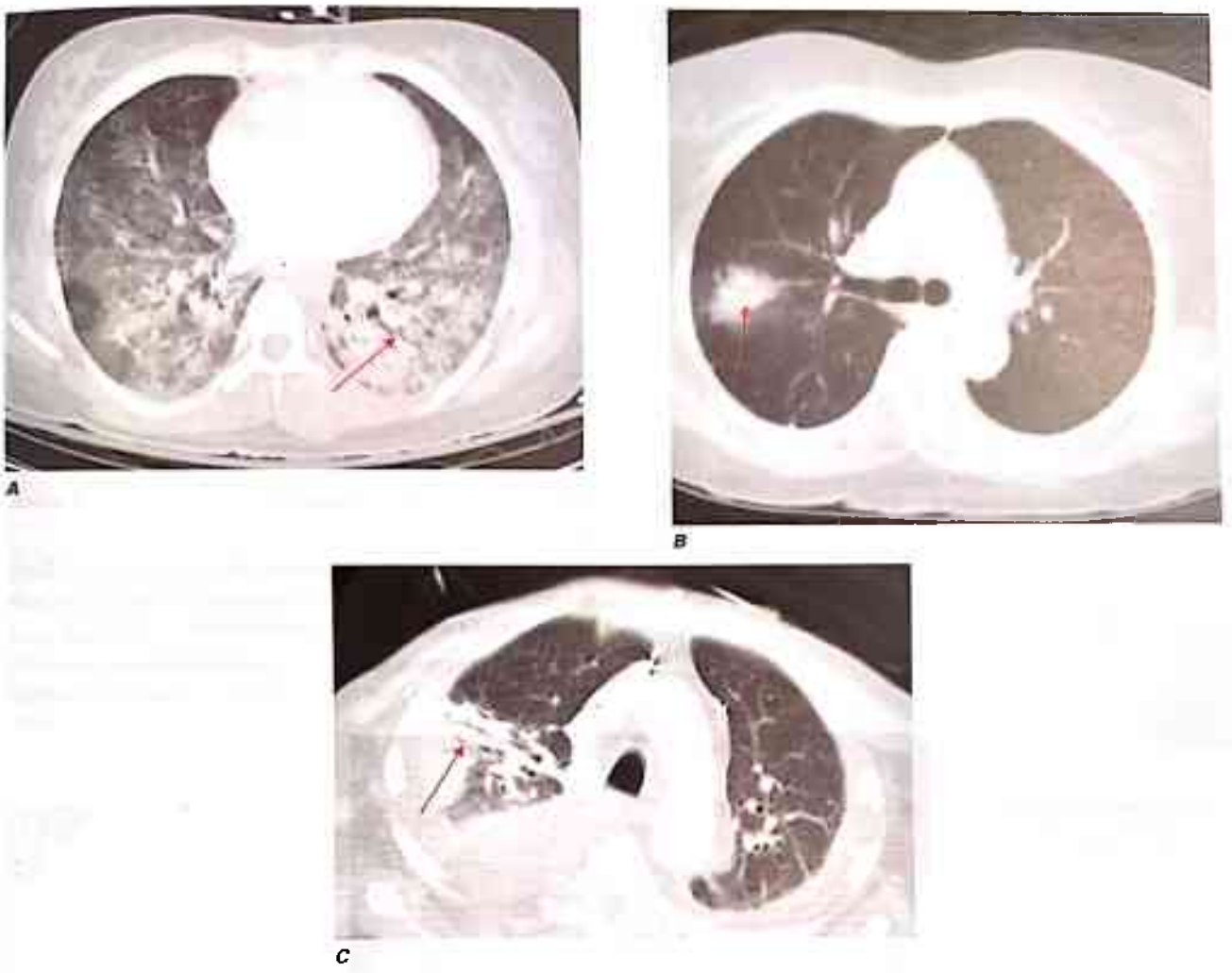


FIGURA 7-32
Trei exemple de bronhograme aerice (*săgeţile roşii*) pe CT toracică.

BRONŞIECTAZII

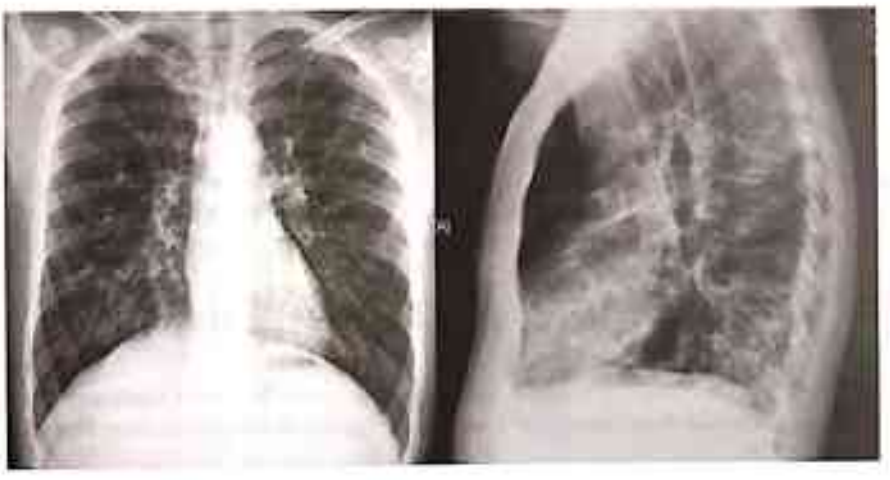


FIGURA 7-33
Fibroză chistică cu bronşiectazie, afectare apicală.

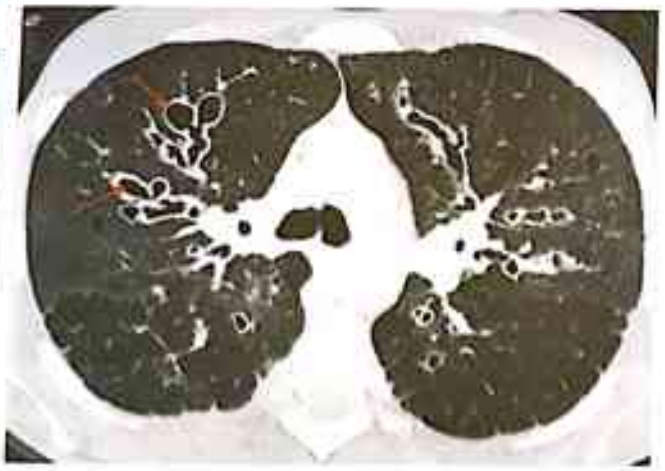


FIGURA 7-34
Imagine CT de bronşiectazie difuză, chistică (*săgeţile roşii*), ,la un pacient cu fibroză chistică.

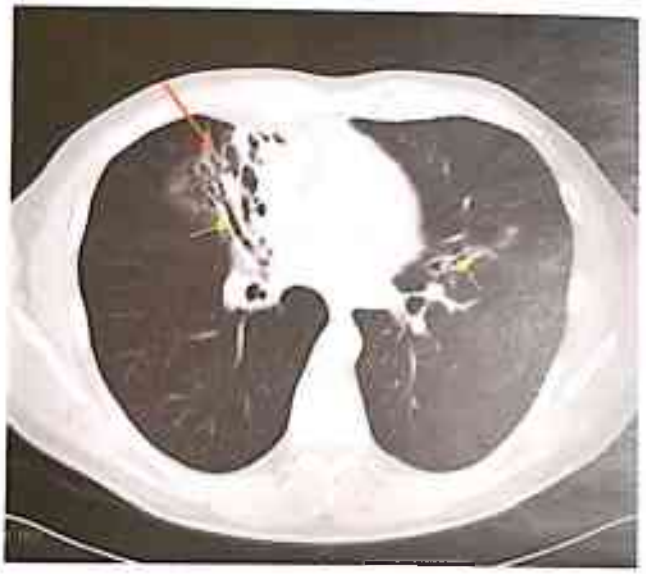


FIGURA 7-35
Imagine CT de bronşiectazie focală a lobului mediu drept şi lingulară (*săgeţile galbene*). Se observă colapsul aproape total al lobului mediu drept (*săgeata roşie*).

FIGURA 7-36
Opacităţi de tip „copac înmugurit" (*săgeţile roşii*) şi bronşiectazie (*săgeata galbenă*) corespunzătoare infecţiei micobacteriane atipice. „Copacul înmugurit" se referă la mici noduli grupaţi în jurul arterelor centrolobulare, precum şi la accentuarea arborizaţiei centrolobulare. Aceste modificări sunt specifice bronşiolitei.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ANOMALII PLEURALE

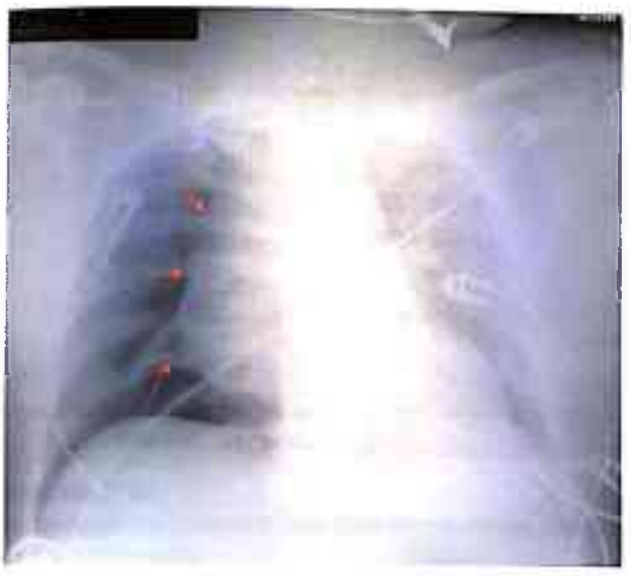


FIGURA 7-37
Pneumotorax drept mare cu colapsul aproape complet al plămânului drept. Reflecția pleurală este subliniată cu *săgeți roșii*.

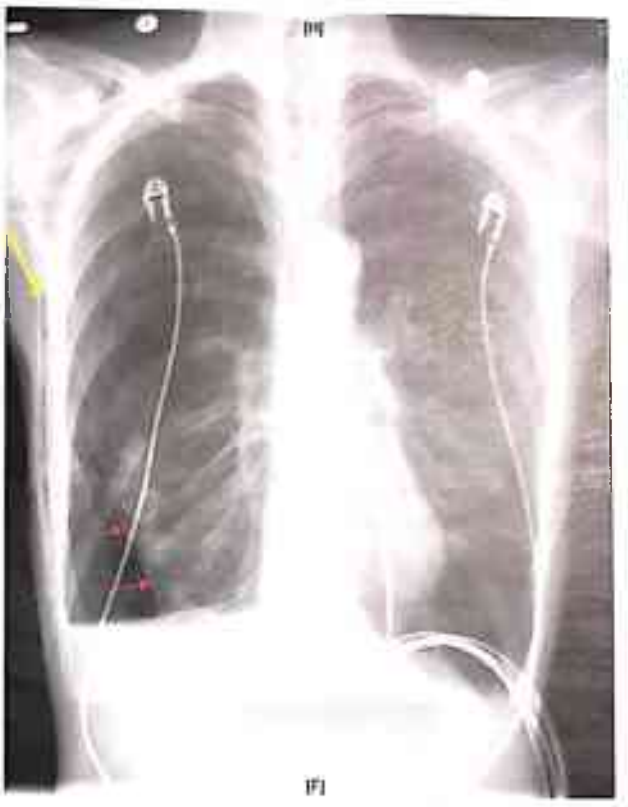


FIGURA 7-38
Pneumotoraz bazal cu reflecție pleurală vizibilă (*săgețile roșii*). De asemenea, observați că pacientul are emfizem subcutanat (*săgeata galbenă*).

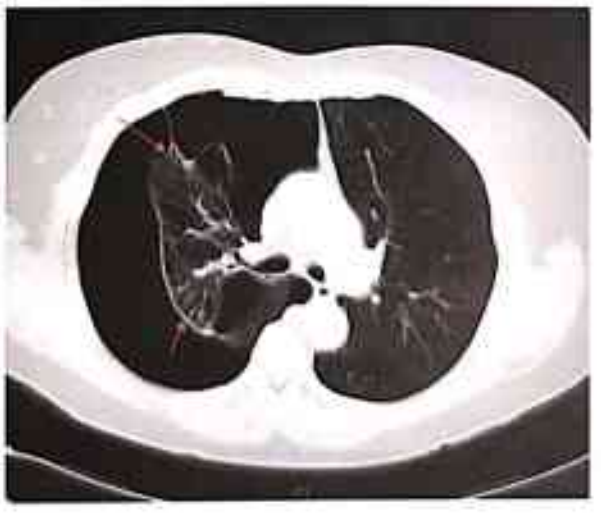


FIGURA 7-39
Imagine CT de pneumotorax drept mare. Se observă colapsul semnificativ al plămânului drept cu aderențe la peretele toracic anterior. Reflecția pleurală este evidențiată de *săgețile roșii*. Pacientul are emfizem subiacent sever.

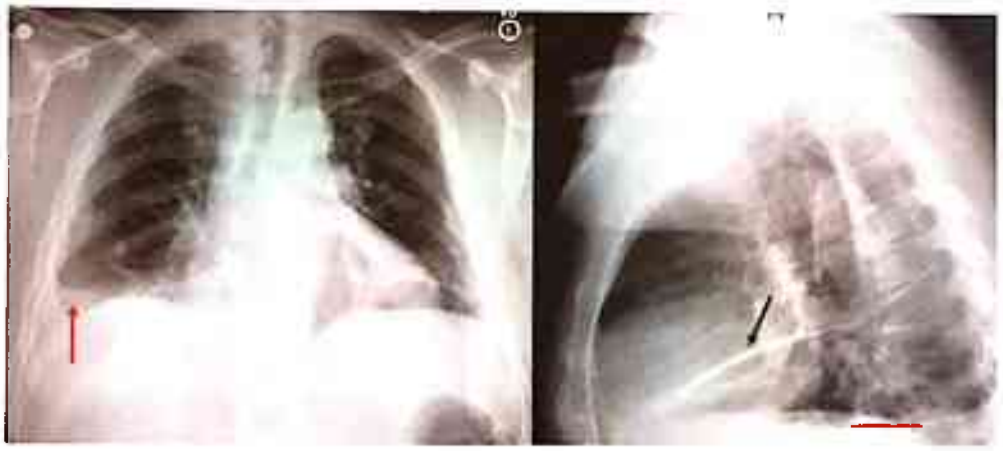


FIGURA 7-40
Revărsat pleural drept mic (*săgeţile roşii* evidenţiază unghiurile costofrenice drepte amputate) cu îngroşare pleurală asociată. Se observă lichid în scizura mare (*săgeata neagră*), vizibil pe filmul lateral, precum şi meniscul revărsatului pleural drept.

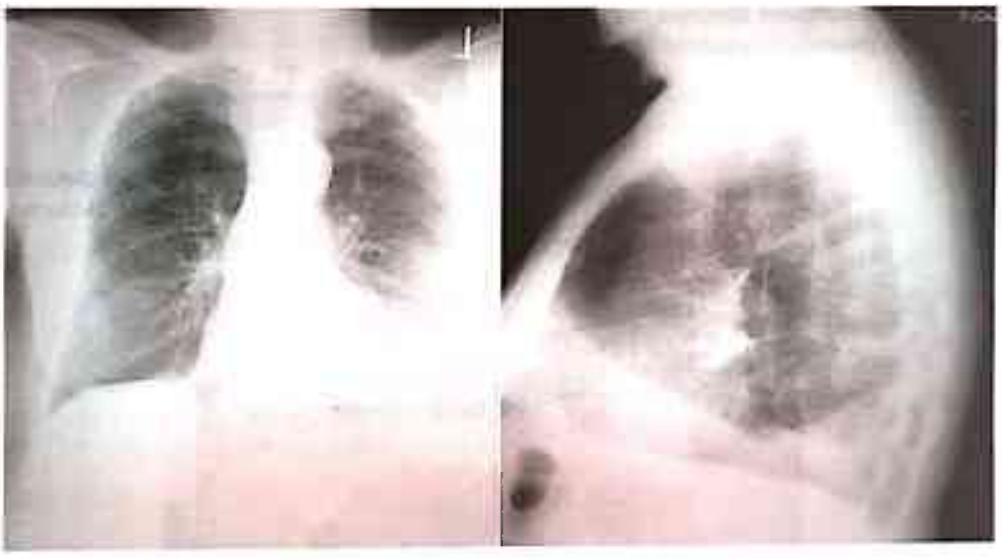


FIGURA 7-41
Revărsat pleural stâng cu menisc clar observat deopotrivă pe radiografiile toracice postero-anterioară şi laterală.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

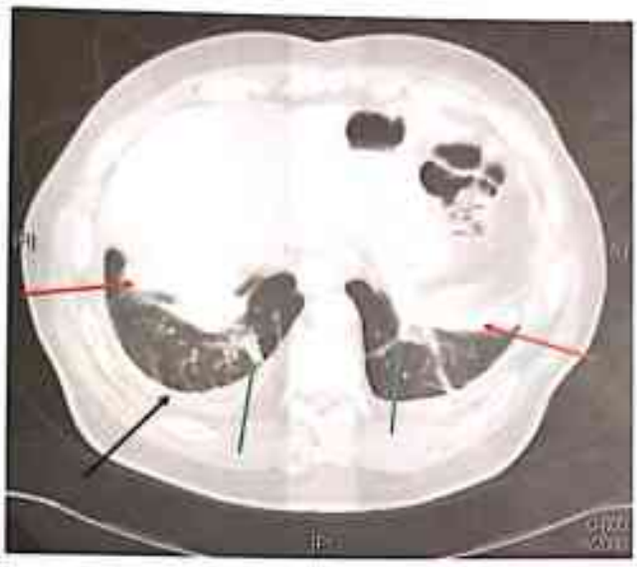


FIGURA 7-42
Azbestoză. Se observă plăcile pleurale calcificate (*săgeţile roşii*), îngroşarea pleurală (*săgeata neagră*) şi atelectazia subpleurală (*săgeţile verzi*).

NODULI ŞI MASE TUMORALE

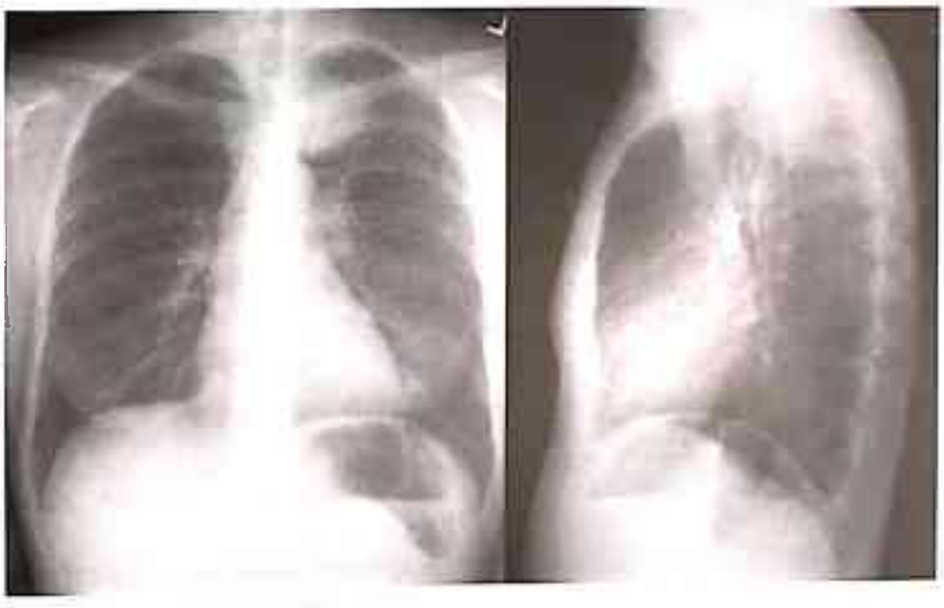


FIGURA 7-43
Masă tumorală în lobul superior stâng, a cărei biopsie indică un carcinom cu celule scuamoase.

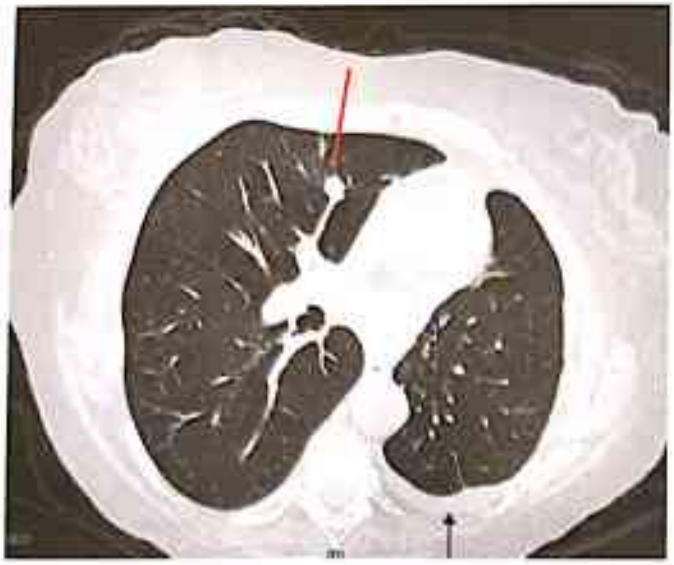


FIGURA 7-44
Nodul pulmonar solitar în dreapta (*săgeata roșie*) cu model spiculat, suspiciune de cancer pulmonar. Se observă, de asemenea, statusul pacientului post-lobectomie superioară stângă cu pierdere consecutivă de volum și revărsat asociat (*săgeata neagră*).

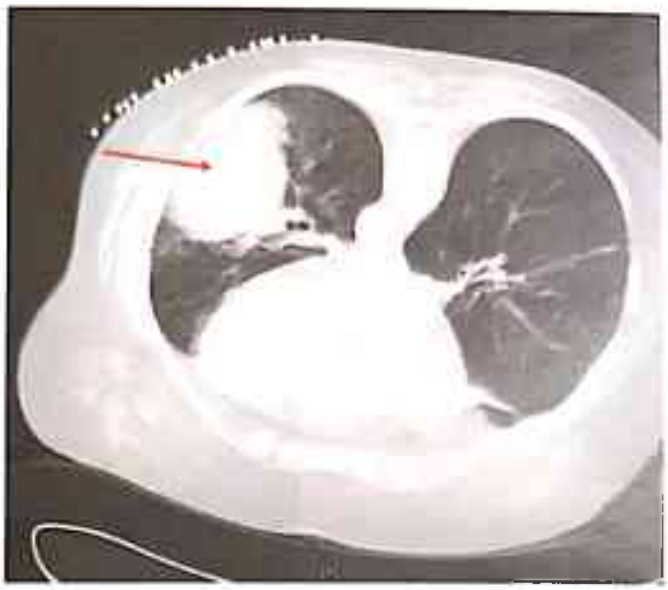


FIGURA 7-46
Masă tumorală în lobul pulmonar inferior stâng (*săgeata roșie*) care se sprijină de pleură. Biopsia a demonstrat cancer pulmonar cu celule mici.

FIGURA 7-45
Sarcom metastatic. Se observă noduli multipli, bine circumscriși, de dimensiuni diferite.

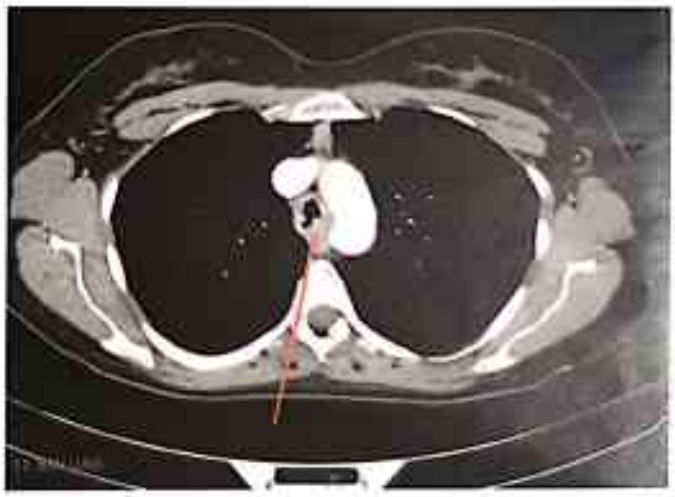


FIGURA 7-47
Imagine CT a unei mase de țesut moale care înconjoară traheea (*săgeată roșie*) și invadează lumenul traheal. Biopsia a demonstrat carcinom adenoid chistic (cilindrom).

Scanned with OKEN Scanner

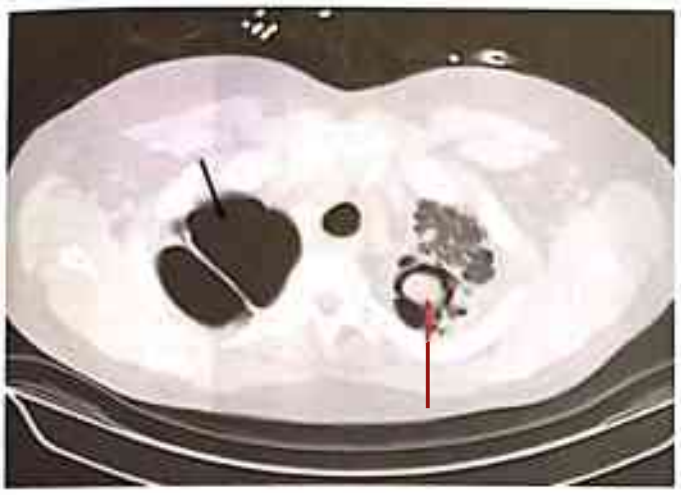


FIGURA 7-48
Micetom. Ghem fungic (*săgeata roșie*) dezvoltat în cavitatea preexistentă pe partea stângă. Lobul superior drept are o bulă mare (*săgeata neagră*).

ANOMALII VASCULARE PULMONARE

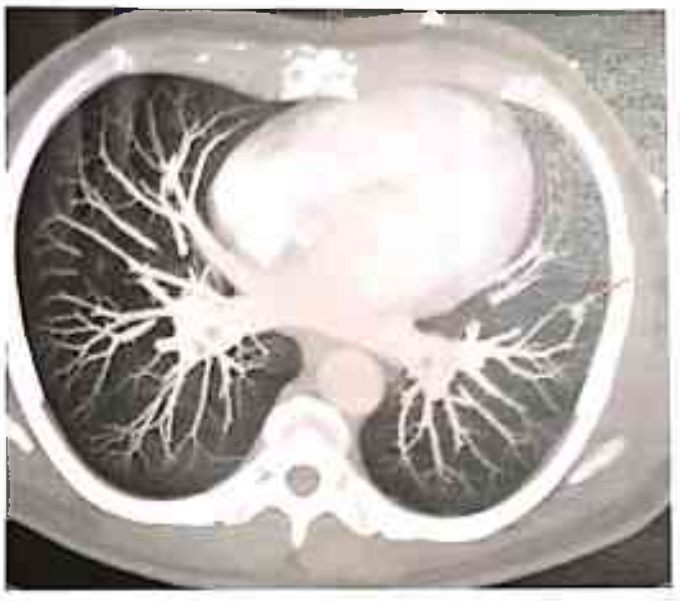


FIGURA 7-49
Malformație pulmonară arteriovenoasă (MAV) demonstrată pe angiograma CT reformată (*săgeata roșie*).

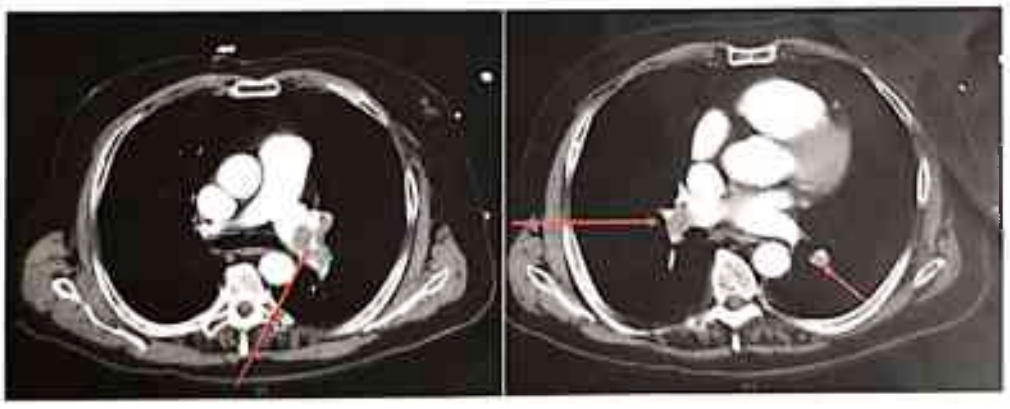


FIGURA 7-50
Emboluri pulmonare bilaterale mari (defecte de umplere intravasculară în scanarea cu contrast, indicate de *săgețile roșii*).

Scanned with OKEN Scanner

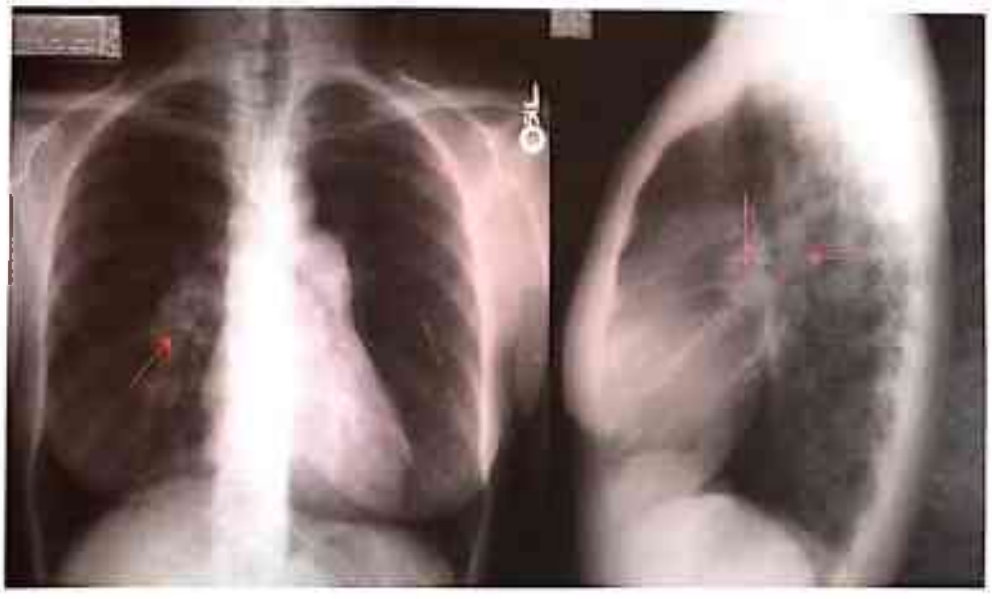


FIGURA 7-51
Radiografia toracică a unui pacient cu hipertensiune pulmonară severă. Se observă arterele pulmonare mărite (*săgeți roșii*), vizibile deopotrivă pe filmele postero-anterior și lateral.

FIGURA 7-52
Imaginea CT a aceluiași pacient ca în Fig. 7-51. Se observă arterele pulmonare semnificativ mărite (*săgeata roșie*).

Scanned with OKEN Scanner

SECȚIUNEA A II-A

BOLILE SISTEMULUI RESPIRATOR

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 8

ASTMUL

Peter J. Barnes

Astmul este un sindrom caracterizat prin obstrucția fluxului aerian care variază semnificativ, atât spontan, cât și sub tratament. Astmaticii manifestă un anume tip de inflamație a căilor respiratorii, care îi face mult mai reactivi la o gamă largă de factori declanșatori, comparativ cu nonastmaticii, determinând îngustarea excesivă cu reducerea consecutivă a fluxului aerian și wheezing și dispnee simptomatice. Îngustarea căilor respiratorii este de obicei reversibilă, dar, la unii pacienți cu astm cronic, poate exista un element de obstrucție ireversibilă a căilor respiratorii. Prevalența crescută a astmului la nivel global, povara mare asupra pacienților și costurile ridicate ale asistenței medicale au condus la cercetări ample privind mecanismele și tratamentul astmului.

PREVALENȚĂ

Astmul este una din cele mai frecvente boli cronice la nivel mondial și în prezent afectează aproximativ 300 de milioane de indivizi în întreaga lume. Prevalența astmului a crescut în țările dezvoltate în ultimii 30 de ani, dar, în prezent, situația pare stabilizată, aproximativ 10–12% din adulți și 15% din copii fiind afectați de boală. În țările în curs de dezvoltare, unde prevalența astmului a fost mult mai mică, acum este în creștere, asociată cu urbanizarea puternică. Prevalența atopiei și a altor boli alergice a crescut, de asemenea, de-a lungul aceluiași interval de timp, sugerând că motivele creșterii sunt probabil mai degrabă sistemice decât limitate la plămâni. Această observație epidemiologică sugerează că într-o comunitate există un număr maxim de indivizi afectați de astm, cel mai probabil din cauza predispoziției genetice. Cei mai mulți pacienți cu astm din țările dezvoltate sunt atopici, cu sensibilizare alergică la acarienii din praful de casă *Dermatophagoides pteronyssinus* și la alți alergeni din mediul înconjurător.

Deoarece astmul este deopotrivă obișnuit și frecvent complicat din cauza efectelor fumatului asupra plămânilor, este dificil de stabilit cu precizie istoricul natural al bolii la adulți. Astmul poate fi prezent la orice vârstă, cu un maxim la 3 ani. În copilărie, de două ori mai mulți băieți decât fete sunt asmatici, dar la maturitate, raportul între sexe se egalizează. Convingerea comună despre „copiii care cresc cu astmul lor" este justificată într-o măsură. Studiile desfășurate pe termen lung, care au urmărit copii până când au ajuns la vârsta de 40 de ani, sugerează că mulți care au avut astm devin asimptomatici în timpul adolescenței, dar astmul revine la unii dintre ei în perioada adultă, în special la cei cu simptome persistente și astm sever. Adulții cu astm, inclusiv cei cu debut la maturitate, devin rar în permanență asimptomatici. Severitatea astmului nu variază semnificativ la un anume pacient; aceia cu formă ușoară de astm prezintă rareori progresie către o afecțiune mai severă, în timp ce pacienții cu astm sever au de obicei boala severă încă de la debut.

Decesele cauzate de astm sunt neobișnuite și în multe țări dezvoltate au fost în plină scădere în ultima decadă. O creștere a mortalității din cauza astmului în mai multe țări în timpul anilor 1960 a fost asociată cu creșterea folosirii agoniștilor β_2-adrenergici cu durată scurtă de acțiune (ca terapie de salvare), dar actual există dovezi convingătoare că utilizarea pe scară largă a corticosteroizilor inhalatori (ICS) la pacienții cu astm persistent este responsabilă de scăderea mortalității în ultimii ani. Factorii de risc major pentru decesul prin astm sunt: boala slab controlată cu folosirea frecventă a bronhodilatatoarelor inhalatoare, lipsa terapiei corticosteroide și internările anterioare în spital cu astm aproape fatal.

S-a dovedit dificil de convenit asupra unei definiții a astmului, dar există un consens asupra descrierii sindromului clinic și a morfopatologiei bolii. Până când mecanismele etiologice ale bolii vor fi mai bine înțelese, va fi dificil să se stabilească o definiție corectă.

ETIOLOGIE

Astmul reprezintă o boală eterogenă, cu interacțiune între factorii genetici și factorii de mediu. Sunt implicați mai mulți factori de risc (**Tabelul 8-1**).

Scanned with OKEN Scanner

ATOPIA

Atopia este principalul factor de risc pentru astm, iar indivizii neatopici au un risc foarte scăzut de a dezvolta astm. Pacienții cu astm suferă, de obicei, de alte boli atopice, în special rinită alergică, ce poate fi descoperită la peste 80% dintre pacienții astmatici, și dermatită atopică (eczemă). Atopia poate fi găsită la 40-50% din populația țărilor dezvoltate, cu doar o parte din persoanele atopice care devin astmatice. Această observație sugerează că alți factori de mediu sau genetici predispun la dezvoltarea astmului la indivizii atopici. Alergenii care conduc la sensibilizare sunt, de obicei, proteine care au activitate de protează și cei mai comuni alergeni sunt derivați din acarienii prafului de casă, părul de pisică sau câine, gândacii de bucătărie (în orașe), polenul copacilor și ierburilor și rozătoare (la cei care lucrează în laboratoare). Atopia este cauzată de producția de anticorpi specifici IgE determinată genetic, mulți pacienți prezentând un istoric familial de boli alergice.

ASTMUL INTRINSEC

O minoritate a pacienților astmatici (aproximativ 10%) au teste cutanate negative la alergenii inhalatori comuni și concentrații normale serice de IgE. Acești pacienți, cu astm nonatopic sau astm intrinsec, prezintă, de obicei, debut târziu al bolii (astm cu debut la vârsta adultă), au concomitent polipi nazali și pot fi sensibili la aspirină. Ei au, de obicei, astm persistent, mai sever. Se cunosc puține despre acest mecanism, dar imunopatologia din biopsiile bronșice și spută pare să fie identică celei din astmul atopic. Există dovezi recente pentru producția locală crescută de IgE în căile aeriene, sugerând că pot fi mecanisme obișnuite mediate de IgE; sunt implicate enterotoxinele stafilococice, care au rol de „superantigeni".

TABELUL 8-1

FACTORI DE RISC ȘI TRIGGERI IMPLICAȚI ÎN ASTM

FACTORI ENDOGENI:	FACTORI DE MEDIU:
Predispoziția genetică	Alergenii de interior
Atopia	Alergenii de exterior
Hiperreactivitatea căilor respiratorii	Sensibilizanți ocupaționali
Sexul	Fumatul pasiv
Etnia?	Infecțiile respiratorii
Obezitatea?	
Infecțiile virale precoce?	
Triggeri (Factori declanșatori)	
Alergeni	
Infecții virale ale tractului respirator superior	
Efortul fizic și hiperventilația	
Aerul rece	
Dioxidul de sulf și gazele iritante	
Medicamente (β-blocante, aspirina)	
Stresul	
Iritanți (spray-uri de casă, vapori de vopsea)	

INFECȚIILE

Chiar dacă infecțiile virale sunt comune ca factori declanșatori ai exacerbărilor astmului, nu este sigur dacă ele joacă un rol în etiologie. Există o asociere între infecția cu virus sincițial respirator în copilărie și dezvoltarea astmului, dar patogeneza specifică este dificil de elucidat, după cum această infecție este foarte întâlnită la copii. Recent, bacterii atipice precum *Mycoplasma* și *Chlamydophila* au fost implicate în mecanismul astmului sever, dar, până acum, dovezile nu sunt convingătoare în favoarea unei o asocieri veritabile.

CONSIDERAȚII GENETICE

Asocierea familială a astmului și gradul crescut al concordanței astmului la gemenii identici indică o predispoziție genetică la această boală; în orice caz, nu este încă foarte clar dacă genele care predispun la astm sunt sau nu similare ori se adaugă la cele care predispun la atopie. Acum pare probabil că gene diferite pot contribui specific la astm și există dovezi numeroase că și severitatea astmului este determinată genetic. Teste genetice cu analiza clasică de linkaj și de polimorfisme ale unei singure nucleotide ale unor variate gene candidate indică faptul că astmul este poligenic, fiecare genă identificată având un efect mic, care nu este deseori replicat în rândul populației. Această observație sugerează că interacțiunea mai multor gene este importantă, iar aceasta poate diferi în populații diverse. Constatările cele mai importante au fost asocierile cu polimorfismul genelor cromozomului 5q, incluzând interleukinele (IL)-4, IL-5, IL-9 și IL-13 ale celulelor T helper 2 (T_h2), care sunt asociate cu atopia. Există o dovadă clară a unei interacțiuni complexe între polimorfismele genetice și factorii de mediu care necesită studii populaționale foarte mari pentru clarificare. Noi gene asociate cu astmul, inclusiv *ADAM-33*, *DPP-10* și *GPRA* au fost de asemenea identificate prin clonare poziționată, dar funcția pe care o au în patogeneza bolii nu este clară deocamdată. Studii recente de asociere la nivelul întregului genom au identificat mai departe gene noi, deși, repetăm, rolul lor funcțional nu este foarte clar încă. Polimorfismele genetice pot fi, de asemenea, importante în determinarea răspunsului la terapia astmului. De exemplu, varianta Arg-Gly-16 din β_2-receptor a fost asociată cu răspuns redus la β_2-agoniști și repetări ale secvenței de recunoaștere Sp1 în regiunea promotoare a 5-lipooxigenazei pot afecta răspunsul la antileucotriene. În orice caz, aceste efecte sunt mici și inconstante și nu au încă nicio implicație în terapia astmului.

FACTORI DE MEDIU

Este probabil ca factorii de mediu de la începutul vieții să determine care din persoanele atopice devin astmatice. Și prevalența crescută a astmului, în special în țările în curs de dezvoltare, în ultimele câteva decenii indică importanța mecanismelor de mediu care interacționează cu o predispoziție genetică.

Ipoteza igienei

Observația că sensibilizarea alergică și astmul au fost mai puțin comune la copiii cu frați mai mari a sugerat inițial că nivelurile mai mici de infecție pot fi un factor care crește riscul de astm în societățile dezvoltate. Această „ipoteză a igienei" presupune că lipsa infecțiilor în prima copilărie păstrează preponderența celulelor T_h2 de la naștere, în timp ce expunerea la infecții și endotoxine determină o modificare a răspunsului imun protector al T_h1. Copiii născuți la ferme, care sunt expuși la un nivel mare de endotoxine, sunt mai puțin susceptibili să dezvolte sensibilizare alergică față de copiii crescuți în ferme de lapte. Infecția parazitară intestinală poate fi asociată cu un risc redus de astm. În timp ce există susținere epidemiologică importantă pentru ipoteza igienei, nu se poate ține cont de creșterea în paralel a bolilor cu acțiunea T_H1, precum diabetul zaharat, în aceeași perioadă de timp.

Dieta

Rolul factorilor dietetici este controversat. Studii observaționale au arătat că dietele sărace în antioxidanți, precum vitamina C și vitamina A, magneziul, seleniul și grăsimile polinesaturate omega-3 (uleiul de pește), sau bogate în sodiu și grăsimi polinesaturate omega-6 sunt asociate cu un risc crescut de astm. Deficiența de vitamina D poate, de asemenea, predispune la dezvoltarea astmului. În orice caz, studiile intervenționale cu diete suplimentare nu au susținut rolul important al acestor factori dietetici. Obezitatea este, de asemenea, un factor de risc independent pentru astm, în special la femei, dar mecanismele sunt până în prezent necunoscute.

Poluarea atmosferică

Poluanții aerieni, precum dioxidul de sulf, ozonul și particulele de motorină, pot declanșa simptomele astmului, dar rolul diferiților poluanți atmosferici în etiologia acestei boli este mult mai puțin sigură. Cele mai multe dovezi argumentează împotriva unui rol important al poluării atmosferice, deoarece astmul nu este mai prevalent în orașele cu un nivel crescut al poluării traficului, față de zonele rurale cu nivel scăzut al poluării. Astmul a avut o prevalență mult mai mică în Germania de Est, comparativ cu Germania de Vest, în ciuda unui nivel mult mai crescut al poluării atmosferice, dar, din perioada reunificării, aceste diferențe au scăzut pe măsură ce Germania de Est a devenit mai prosperă. Poluarea de interior poate fi mai importantă, cu expunerea la oxizii de azot de la cuptoarele de gătit și expunerea la fumatul pasiv. Există câteva dovezi că fumatul maternal este un factor de risc pentru astm, dar este dificilă separarea acestei asocieri de un risc crescut de infecții respiratorii.

Alergenii

Alergenii inhalatori sunt factorii declanșatori cei mai întâlniți ai simptomatologiei astmatice și sunt, de asemenea, implicați în sensibilizarea alergică. Expunerea la acarienii din praful de casă în prima copilărie este un factor de risc pentru sensibilizarea alergică și astm, dar evitarea riguroasă a alergenilor nu a arătat vreo dovadă a reducerii riscului de dezvoltare a astmului. Creșterea acarienilor din praful de casă din locuințe cu încălzire centrală, slab aerisite, cu mochete, a fost implicată în creșterea prevalenței astmului în țările dezvoltate. Animalele domestice, în special pisicile, au fost de asemenea asociate cu sensibilitate alergică, dar expunerea precoce la pisici în casă poate fi protectoare prin inducerea toleranței.

Expunerea ocupațională

Astmul ocupațional este relativ comun și poate afecta până la 10% din adulții tineri. Au fost identificați peste 200 de agenți sensibilizanți. Chimicalele ca toluenul diizocianat și anhidrida trimetilică pot conduce la sensibilizare, independent de atopie. Indivizii pot fi expuși, de asemenea, la alergeni la locul de muncă, precum alergenii animalelor mici în cazul muncitorilor din laboratoare și amilază fungică din făina de grâu din brutării. Astmul ocupațional poate fi suspectat când simptomatologia se îmbunătățește în timpul weekend-urilor și al concediilor.

ALȚI FACTORI

Alți câțiva factori au fost implicați în etiologia astmului, inclusiv vârsta maternală mică, durata alăptatului la sân, prematuritatea și greutatea mică la naștere și inactivitatea, dar este puțin probabil să contribuie la recenta creștere globală a prevalenței astmului. Există, de asemenea, o asociere cu consumul de acetaminofen (paracetamol) în copilărie, ce rămâne neexplicată.

PATOGENEZĂ

Astmul este asociat cu o inflamație cronică specifică a mucoasei căilor respiratorii inferioare. Unul din scopurile principale ale tratamentului este reducerea acestei inflamații.

MORFOPATOLOGIE

Morfopatologia astmului a fost descoperită prin examinarea plămânilor la autopsia pacienților care au decedat de astm și prin biopsia bronșiilor la pacienții cu forme

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ușoare de astm. Mucoasa căii aeriene este infiltrată cu eozinofile și limfocite T activate și există o activare a mastocitelor din mucoasă. Gradul inflamației este în slabă legătură cu severitatea bolii și poate fi descoperit la pacienți atopici fără simptomatologie astmatică. Inflamația este redusă prin tratament cu corticosteroizi inhalatori. O constatare caracteristică este îngroșarea membranei bazale din cauza depunerii colagenului subepitelial. Această caracteristică este găsită și la pacienții cu bronșită eozinofilică ce prezintă tuse, care nu au astm și, prin urmare, este probabil să fie un indicator al inflamației eozinofilice în căile aeriene, întrucât eozinofilele eliberează factori fibrogenici. Epiteliul este deseori descuamat sau friabil, cu conexiuni reduse la peretele căilor respiratorii și număr crescut de celule epiteliale în lumen. Peretele căii aeriene în sine poate fi îngroșat sau edematiat, în special în astmul fatal. Altă constatare obișnuită în astmul fatal este ocluzia lumenului căilor aeriene printr-un dop mucos, alcătuit din glicoproteine mucoase secretate de celule caliciforme și proteine plasmatice din vasele bronșice neetanșe (**Fig. 8-1**). De asemenea, există vasodilatație și un număr crescut de vase sangvine (angiogeneză). Observarea directă prin bronhoscopie indică posibila îngustare a căilor respiratorii, aspectul eritematos și edematos. Morfopatologia astmului este remarcabil uniformă în diferite tipuri de astm, inclusiv astmul atopic, neatopic, ocupațional, sensibil la aspirină și cel pediatric. Aceste modificări morfopatologice sunt descoperite în toate căile respiratorii, dar nu se extind și la parenchimul pulmonar; inflamația căilor respiratorii periferice este găsită în special la pacienții cu astm sever. Implicarea căilor aeriene poate fi inconsecventă și este în concordanță cu constatările bronhografice de îngustare inegală a căilor respiratorii.

INFLAMAȚIA

Există inflamație în mucoasa respiratorie de la trahee la bronhiolele terminale, dar predominant în bronhii (căile respiratorii cartilaginoase). Cercetări importante au identificat principalele componente celulare ale inflamației, dar este încă nesigur cum interacționează celulele inflamatorii și cum se transpune inflamația în simptomele astmului (**Fig. 8-2**). Există o dovadă clară că modelul specific al inflamației căilor aeriene în astm este asociat cu hiperreactivitatea căilor respiratorii, anomalia fiziologică a astmului, care se corelează cu obstrucția variabilă a fluxului aerian. Tiparul inflamației în astm este caracteristic bolilor alergice, cu celule inflamatorii similare celor observate în mucoasa nazală în rinite. În orice caz, în astmul intrinsec este descoperit un model imperceptibil al inflamației și el poate sugera producție de IgE locală mai degrabă decât sistemică. Deși cea mai mare atenție a fost acordată modificărilor inflamatorii acute observate în astm, acesta este o afecțiune cronică, cu inflamație persistentă timp de mai mulți ani, la majoritatea pacienților. Mecanismele implicate în persistența inflamației din astm sunt încă puțin înțelese. Pe această stare inflamatorie cronică se suprapun episoadele inflamatorii acute, care corespund exacerbării astmului. Multe celule inflamatorii sunt cunoscute ca fiind implicate în astm, fără existența de celule cu rol-cheie, predominante (**Fig 8-3**).

Mastocitele

Mastocitele sunt importante în inițierea răspunsurilor bronhoconstrictoare acute la alergeni și la alți câțiva stimuli cu acțiune indirectă, ca efortul și hiperventilația (prin osmolaritate sau modificări termice), precum și ceața.

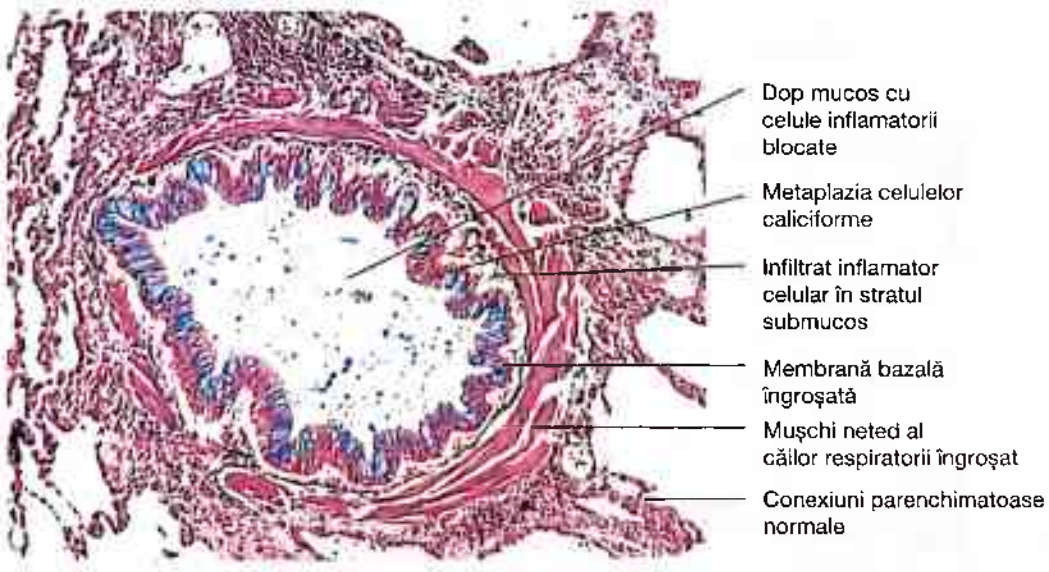


FIGURA 8-1
Histopatologia unei căi aeriene mici în astmul fatal. Lumenul este ocluzat cu un dop mucos, există metaplazie a celulelor caliciforme și peretele căilor respiratorii este îngroșat, cu creșterea grosimii membranei bazale și a mușchilor netezi ai căilor respiratorii. (*Prin amabilitatea dr. J. Hogg, Universitatea British Colombia.*)

Scanned with OKEN Scanner

ușoare de astm. Mucoasa căii aeriene este infiltrată cu eozinofile și limfocite T activate și există o activare a mastocitelor din mucoasă. Gradul inflamației este în slabă legătură cu severitatea bolii și poate fi descoperit la pacienți atopici fără simptomatologie astmatică. Inflamația este redusă prin tratament cu corticosteroizi inhalatori. O constatare caracteristică este îngroșarea membranei bazale din cauza depunerii colagenului subepitelial. Această caracteristică este găsită și la pacienții cu bronșită eozinofilică ce prezintă tuse, care nu au astm și, prin urmare, este probabil să fie un indicator al inflamației eozinofilice în căile aeriene, întrucât eozinofilele eliberează factori fibrogenici. Epiteliul este deseori descuamat sau friabil, cu conexiuni reduse la peretele căilor respiratorii și număr crescut de celule epiteliale în lumen. Peretele căii aeriene în sine poate fi îngroșat sau edemațiat, în special în astmul fatal. Altă constatare obișnuită în astmul fatal este ocluzia lumenului căilor aeriene printr-un dop mucos, alcătuit din glicoproteine mucoase secretate de celule caliciforme și proteine plasmatice din vasele bronșice neetanșe (**Fig. 8-1**). De asemenea, există vasodilatație și un număr crescut de vase sangvine (angiogeneză). Observarea directă prin bronhoscopie indică posibila îngustare a căilor respiratorii, aspectul eritematos și edematos. Morfopatologia astmului este remarcabil uniformă în diferite tipuri de astm, inclusiv astmul atopic, neatopic, ocupațional, sensibil la aspirină și cel pediatric. Aceste modificări morfopatologice sunt descoperite în toate căile respiratorii, dar nu se extind și la parenchimul pulmonar; inflamația căilor respiratorii periferice este găsită în special la pacienții cu astm sever. Implicarea căilor aeriene poate fi inconsecventă și este în concordanță cu constatările bronhografice de îngustare inegală a căilor respiratorii.

INFLAMAȚIA

Există inflamație în mucoasa respiratorie de la trahee la bronhiolele terminale, dar predominant în bronhii (căile respiratorii cartilaginoase). Cercetări importante au identificat principalele componente celulare ale inflamației, dar este încă nesigur cum interacționează celulele inflamatorii și cum se transpune inflamația în simptomele astmului (Fig. 8-2). Există o dovadă clară că modelul specific al inflamației căilor aeriene în astm este asociat cu hiperreactivitatea căilor respiratorii, anomalia fiziologică a astmului, care se corelează cu obstrucția variabilă a fluxului aerian. Tiparul inflamației în astm este caracteristic bolilor alergice, cu celule inflamatorii similare celor observate în mucoasa nazală în rinite. În orice caz, în astmul intrinsec este descoperit un model imperceptibil al inflamației și el poate sugera producție de IgE locală mai degrabă decât sistemică. Deși cea mai mare atenție a fost acordată modificărilor inflamatorii acute observate în astm, acesta este o afecțiune cronică, cu inflamație persistentă timp de mai mulți ani, la majoritatea pacienților. Mecanismele implicate în persistența inflamației din astm sunt încă puțin înțelese. Pe această stare inflamatorie cronică se suprapun episoadele inflamatorii acute, care corespund exacerbării astmului. Multe celule inflamatorii sunt cunoscute ca fiind implicate în astm, fără existența de celule cu rol-cheie, predominante (Fig 8-3).

Mastocitele

Mastocitele sunt importante în inițierea răspunsurilor bronhoconstrictoare acute la alergeni și la alți câțiva stimuli cu acțiune indirectă, ca efortul și hiperventilația (prin osmolaritate sau modificări termice), precum și ceața.

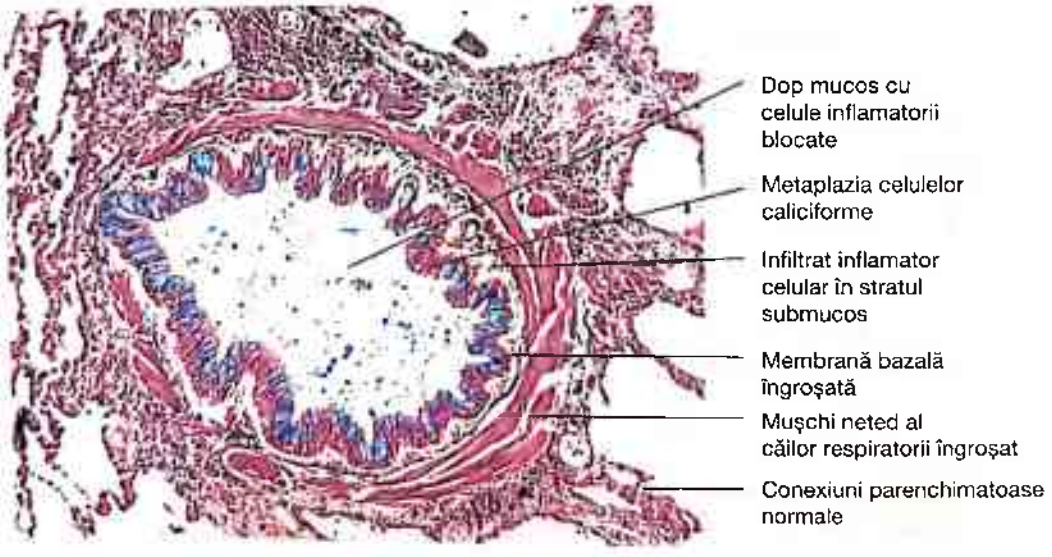


FIGURA 8-1
Histopatologia unei căi aeriene mici în astmul fatal. Lumenul este ocluzat cu un dop mucos, există metaplazie a celulelor caliciforme și peretele căilor respiratorii este îngroșat, cu creșterea grosimii membranei bazale și a mușchilor netezi ai căilor respiratorii. (*Prin amabilitatea dr. J. Hogg, Universitatea British Colombia.*)

Scanned with OKEN Scanner

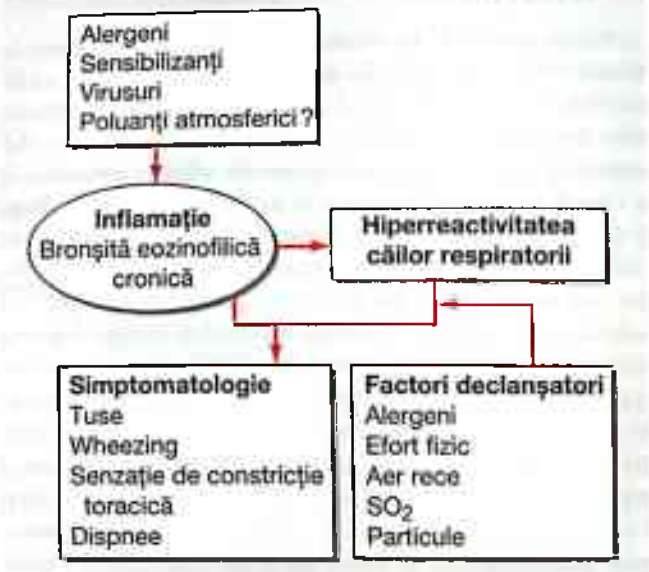


FIGURA 8-2
Inflamația căilor respiratorii la pacienții astmatici conduce la hiperreactivitatea căilor respiratorii și simptome. SO_2, dioxid de sulf.

Mastocitele activate sunt descoperite la suprafața căilor aeriene și în stratul mușchilor netezi ai căii aeriene la pacienții astmatici, în timp ce nu sunt observate la indivizi sănătoși sau la cei cu bronșită eozinofilică. Mastocitele sunt activate de alergeni printr-un mecanism dependent de IgE și legarea IgE specifice la mastocite le face pe acestea mult mai sensibile la activare. Importanța IgE în fiziopatologia astmului a fost subliniată de studii clinice cu anticorpi umani anti-IgE, care inhibă efectele mediate de IgE, reduc simptomele astmului și exacerbările. Există, în orice caz, incertitudini legate de rolul mastocitelor în evenimentele inflamatorii alergice mai cronice. Mastocitele eliberează mai mulți mediatori bronhoconstrictori, inclusiv histamină, prostaglandină D_2, cisteinil-leucotriene, dar și diverse citokine, chemokine, factori de creștere și neurotrofine.

Macrofagele și celulele dendritice

Macrofagele, care sunt derivate din monocitele sangvine, pot trece în căile respiratorii în astm și pot fi activate de alergeni prin afinitatea scăzută a receptorilor IgE ($Fc_\varepsilon RII$). Macrofagele au capacitatea de a iniția un tip de răspuns inflamator prin eliberarea unui anumit model de

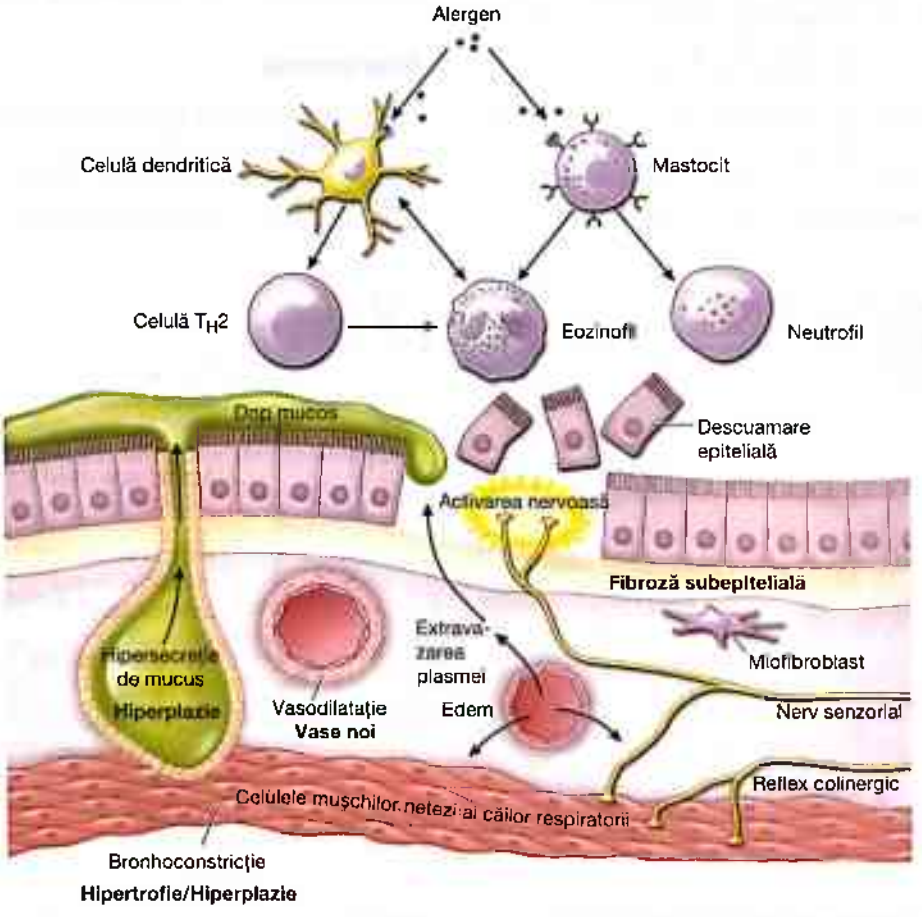


FIGURA 8-3
Fiziopatologia astmului este complexă, cu participarea diverselor celule inflamatorii care interacționează, determinând efecte inflamatorii acute și cronice asupra căilor respiratorii.

Scanned with OKEN Scanner

citokine, dar aceste celule eliberează și mediatori antiinflamatori (ex. IL-10) și, astfel, rolul lor în astm este neclar. Celulele dendritice sunt celule specializate asemănătoare macrofagelor în epiteliul căilor respiratorii, principalele celule prezentatoare de antigen. Celulele dendritice preiau alergenii, îi prelucrează în peptide și migrează în ganglionii limfatici locali unde prezintă peptidele alergenice limfocitelor T neangajate pentru a programa producerea celulelor T specifice alergenului. Celulele dendritice imature din tractul respirator inițiază diferențierea celulară a T_H2 și necesită citokine, precum IL-12 și factorul de necroză tumorală α (TNF-α), pentru a promova răspunsul normal preponderent T_H1. Citokina limfopoietina stromală timică (TSLP) eliberată din celulele epiteliale la pacienții astmatici instruiește celulele dendritice să elibereze chemokine care atrag celulele T_H2 în căile respiratorii.

Eozinofilele

Infiltrația eozinofilică este o caracteristică a căilor aeriene astmatice. Inhalarea alergenului determină o creștere marcată a eozinofilelor activate în căile aeriene în momentul reacției tardive. Eozinofilele sunt în legătură cu dezvoltarea hiperreactivității căilor respiratorii prin eliberarea de proteine bazice și radicali liberi derivați din oxigen. Recrutarea eozinofilelor implică adeziunea eozinofilelor la celulele endoteliului vascular din circulația căilor respiratorii ca urmare a interacțiunii dintre moleculele de adeziune, migrarea în submucoasă sub direcția chemokinelor, activarea lor și supraviețuirea prelungită consecutivă. Blocarea anticorpilor cu IL-5 cauzează o reducere profundă și prelungită a eozinofilelor circulante și din spută, dar nu se asociază cu reducerea hiperreactivității căilor respiratorii sau a simptomelor astmatice, deși la anumiți pacienți cu eozinofile în căile respiratorii rezistente la steroizi există o reducere a exacerbărilor. Inflamația eozinofilică este, de asemenea, prezentă la pacienții cu tuse cronică (bronșită eozinofilică), ce nu au hiperreactivitate bronșică sau manifestări clinice de astm. Din ce în ce mai multe dovezi sugerează că eozinofilele pot fi importante în eliberarea factorilor de creștere implicați în remodelarea căilor respiratorii, în exacerbări, dar nu și în hiperreactivitatea acestora.

Neutrofilele

În sputa și în căile respiratorii ale anumitor pacienți cu astm sever și în timpul exacerbărilor, este descoperit un număr crescut de neutrofile activate, deși există o proporție de pacienți chiar cu astm ușor sau moderat care au o predominanță a neutrofilelor. Rolurile neutrofilelor din astmul rezistent la efectele antiinflamatoare ale corticosteroizilor sunt necunoscute în prezent.

Limfocitele T

Limfocitele T joacă un rol foarte important în coordonarea răspunsului inflamator în astm prin eliberarea unor tipare specifice de citokine, ce determină selectarea și supraviețuirea eozinofilelor și menținerea unei populații de mastocite în căile respiratorii. Sistemul imun naiv și cel al astmaticilor sunt înclinate să exprime fenotipul T_H2, în timp ce în căile aeriene normale predomină celulele T_H1. Celulele T_H2, prin eliberarea IL-5, sunt asociate cu inflamația eozinofilică și, prin eliberarea IL-4 și 1L-13, se asociază cu producție crescută de IgE. Recent, biopsiile bronșice au demonstrat preponderența limfocitelor T natural killer $CD4^+$ care exprimă niveluri crescute de IL-4. Celulele T reglatoare joacă un rol important în determinarea expresiei celorlalte celule T și există o dovadă pentru reducerea celulelor T reglatoare (CD4+CD25+) în astm, într-un anumit subgrup care se asociază cu creșterea celulelor T_H2.

Celulele structurale

Celulele structurale ale căilor respiratorii, precum celulele epiteliale, fibroblaștii și celulele mușchilor netezi, sunt, de asemenea, surse importante de mediatori inflamatori, precum citokinele și mediatorii lipidici, în astm. Într-adevăr, din cauză că celulele structurale depășesc cu mult celulele inflamatorii, ele pot deveni o sursă principală de mediatori care conduc inflamația cronică în căile aeriene astmatice. În plus, celulele epiteliale pot avea roluri-cheie în traducerea semnalelor de mediu inhalate într-un răspuns inflamator al căilor respiratorii și sunt, probabil, ținta celulară majoră pentru corticosteroizii inhalatori.

MEDIATORII INFLAMAȚIEI

Mulți mediatori diferiți au fost implicați în astm și pot avea diverse efecte asupra căilor respiratorii, ce pot determina caracteristicile morfopatologice ale astmului (Fig. 8-4). Mediatori ca histamina, prostaglandina D_2 și cisteinil-leucotrienele contractă musculatura netedă a căilor respiratorii, amplifică extravazarea microvasculară, cresc secreția mucoasă a căilor respiratorii și atrag alte celule inflamatoare. Deoarece fiecare mediator are multe efecte, rolul fiecărui mediator în fiziopatologia astmului nu este încă foarte clar. Chiar dacă multitudinea de mediatori face puțin probabil ca prevenirea sintezei sau acțiunii unui mediator singular să aibă un impact major în astmul clinic, studiile clinice recente cu antileucotriene sugerează că cisteinil-leucotrienele au efecte clinice importante.

Citokinele

Numeroase citokine reglează inflamația cronică din astm. Citokinele produse de TH2 – IL-4, IL-5 și IL-13 – mediază inflamația alergică, în timp ce citokinele proinflamatorii, precum TNF-α și IL-1ß, amplifică răspunsul inflamator și joacă un rol în boala mai severă. Limfopoietina stromală timică este o citokină din amonte eliberată de celulele epiteliale ale astmaticilor, care dirijează eliberarea chemokinelor ce atrag selectiv celulele T_H2. Anumite

FIGURA 8-4
Multe celule și mediatori sunt implicați în astm și conduc la diverse efecte asupra căilor respiratorii.

citokine, precum IL-10 și IL-12, sunt antiinflamatoare și pot fi deficitare în astm.

Chemokinele

Chemokinele sunt implicate în atragerea celulelor inflamatorii din circulația bronșică în căile respiratorii. Eotaxinul (CCL11) atrage selectiv eozinofilele prin CCR3 și este exprimat de celulele epiteliale ale asmaticilor, în timp ce CCL17 (TARC) și CCL22 (MDC) din celulele epiteliale atrag celulele T_H2 prin CCR4 (**Fig. 8-5**).

Stresul oxidativ

În astm există un nivel crescut de stres oxidativ, deoarece celulele inflamatorii activate, precum macrofagele și eozinofilele, produc specii reactive de oxigen. Dovada stresului oxidativ crescut în astm este oferită de concentrațiile crescute de izoprostan-8 (un produs al acidului arahidonic oxidat) în expirația condensată și de etan (un produs al peroxidazei lipidice) în aerul expirat al pacienților astmatici. Stresul oxidativ crescut este corelat cu severitatea bolii și el poate amplifica răspunsul inflamator și reduce sensibilitatea la corticosteroizi.

Oxidul nitric

Oxidul nitric (NO) este produs de diverse celule din căile aeriene de NO sintetaze, în special de celulele epiteliale ale căilor respiratorii și macrofage. Nivelul NO în aerul expirat al pacienților cu astm este mai mare decât normal și este corelat cu inflamația eozinofilică. Creșterea NO poate contribui la vasodilatația bronșică observată în astm. NO expirat este utilizat din ce în ce mai mult pentru diagnosticul și monitorizarea inflamației astmatice, deși nu este încă folosit în mod curent în practica clinică.

Factorii de transcripție

Factorii de transcripție proinflamatorii, precum factorul nuclear-κB (NF-κB) și proteina activatoare 1, sunt activați în căile aeriene astmatice și dirijează expresia multor gene inflamatoare. Factori de transcripție mai specifici implicați

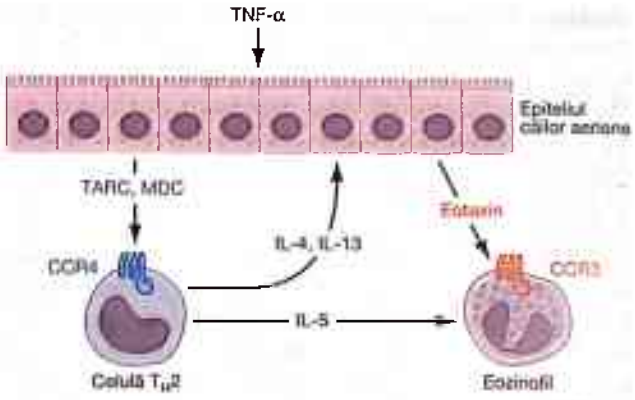


FIGURA 8-5
Chemokinele în astm. Factorul de necroză tumorală α (TNF-α) și alți factori declanșatori ai celulelor epiteliale ale căilor aeriene eliberează chemokine din timus și cu activare reglată (TARC, CCL17) și chemokine derivate din macrofage (MDC, CCL22) din celulele epiteliale care atrag celulele T_H2 prin activarea receptorilor CCR4. Aceștia promovează inflamația eozinofilică direct prin eliberarea interleukinei (IL)-5 și indirect prin eliberarea IL-4 și IL-3, care induc formarea de eotaxin (CCL11) în celulele epiteliului căilor respiratorii.

includ factorul nuclear al celulelor T activate și GATA-3, care reglează expresia citokinelor T_H2 în celulele T.

EFECTELE INFLAMAȚIEI

Răspunsul inflamator cronic are mai multe efecte asupra celulelor țintă ale căilor aeriene, determinând modificări caracteristice fiziopatologice asociate cu astmul. Astmul poate fi privit ca o boală cu inflamație și reparație continue ce se produc simultan. Continuăm să facem progrese importante în înțelegerea acestor modificări, dar, în ciuda noilor perspective, relația dintre procesele inflamatorii cronice și simptomele de astm este adesea neclară.

Epiteliul căilor respiratorii

Descuamarea epiteliului căilor respiratorii poate avea o contribuție importantă la hiperreactivitatea căilor respiratorii și poate explica cum mai multe mecanisme, precum expunerea la ozon, infecțiile virale, sensibilizanții chimici și expunerea la alergeni pot duce la dezvoltarea sa, așa cum toți acești stimuli pot conduce la discontinuitatea epitelială. Deteriorarea epitelială poate contribui la hiperreactivitatea căilor respiratorii pe mai multe căi, inclusiv pierderea funcției de barieră împotriva penetrării alergenilor, lipsa enzimelor (cum ar fi endopeptidazele neutre) care degradează anumiți mediatori inflamatori peptidici; lipsa factorului relaxant (așa-numitul factor relaxant derivat din epiteliu) și expunerea nervilor senzitivi, care poate conduce la efecte neurale reflexe asupra căilor respiratorii.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Fibroza

La toți pacienții astmatici, membrana bazală este în aparență îngroșată din cauza fibrozei subepiteliale cu depunerea colagenului tip III și tip V sub membrana bazală adevărată și este asociată cu infiltrația eozinofilică, posibil prin eliberarea mediatorilor profibrotici, precum factorul de transformare a creșterii ß. Manipulări mecanice pot altera fenotipul celulelor epiteliale ale căilor respiratorii într-o manieră profibrotică. La pacienții cu forme mai severe, în peretele căilor respiratorii există și fibroză, ce poate contribui la îngustarea ireversibilă a căilor respiratorii.

Musculatura netedă a căilor respiratorii

Există încă dezbateri privind rolul anomaliilor din musculatura netedă a căilor respiratorii în astm. *In vitro*, musculatura netedă a căilor respiratorii de la pacienți astmatici nu arată de obicei sensibilitate crescută la bronhoconstrictoare. De asemenea, a fost raportată sensibilitatea redusă la ß-agoniști, în cazul bronhiilor îndepărtate postmortem sau chirurgical de la astmatici, chiar dacă numărul ß-receptorilor nu este redus, sugerând că aceștia au fost necuplați. Aceste anomalii ale musculaturii netede a căilor respiratorii pot fi secundare unui proces inflamator cronic. Mediatorii inflamației pot modula canalele ionice care servesc reglării potențialului de membrană de repaus a celulelor musculare netede din căile respiratorii, astfel alterând nivelul excitabilității acestor celule. În căile respiratorii ale astmaticilor există și hipertrofie, și hiperplazie caracteristice a musculaturii netede a căilor respiratorii, care este probabil rezultatul stimulării celulelor musculaturii netede a căilor respiratorii de variați factori de creștere, precum factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF) sau endotelina 1 eliberată de celulele inflamatorii sau epiteliale.

Răspunsurile vasculare

Există un flux sangvin crescut în mucoasa căilor respiratorii la astmatici. Circulația bronșică poate juca un rol important în reglarea calibrului căilor aeriene, deoarece o creștere a volumului vascular poate contribui la îngustarea căilor respiratorii. Fluxul sangvin crescut în căile respiratorii poate fi important în îndepărtarea mediatorilor inflamatori din calea aeriană și poate juca un rol în dezvoltarea astmului indus de efort. Există un număr crescut de vase de sânge în căile respiratorii astmatice ca rezultat al angiogenezei apărute ca răspuns la factorii de creștere, în special la factorul de creștere a endoteliului vascular. În astm, se observă extravazarea microvasculară din venulele postcapilare ca răspuns la mediatorii inflamatori, ea manifestându-se prin edem al căilor respiratorii și exsudat plasmatic în lumenul acestora.

Hipersecreția de mucus

Secreția crescută de mucus contribuie la apariția de dopuri mucoase vâscoase care ocluzează căile respiratorii, în special în astmul fatal. Există dovezi pentru hiperplazia glandelor submucoase care se limitează la căile aeriene mari și la numărul crescut al celulelor epiteliale caliciforme. IL-4 și IL-13 induc hipersecreție de mucus în modele experimentale de astm.

Efecte neurale

Diverse defecte ale controlului nervos autonom pot contribui la hiperreactivitatea căilor respiratorii în astm, dar acestea sunt probabil secundare bolii, mai degrabă decât defecte primare. Căile colinergice, prin eliberarea acetilcolinei care acționează pe receptori muscarinici, cauzează bronhoconstricție și pot fi activate reflex în astm. Mediatorii inflamatori pot activa nervii senzitivi, determinând bronhoconstricție colinergică reflexă sau eliberarea neuropeptidelor inflamatorii. Produsele inflamatorii pot sensibiliza, de asemenea, terminațiile nervoase senzitive în epiteliul căilor respiratorii, astfel încât nervul devine hiperalgezic. Neurotrofinele, care pot fi eliberate în căile respiratorii de diferite tipuri de celule, inclusiv celule epiteliale și mastocite, pot cauza proliferarea și sensibilizarea nervilor senzitivi ai căilor respiratorii. Și nervii acestora pot să elibereze neurotransmițători, precum substanța P, care are efecte inflamatoare.

REMODELAREA CĂILOR RESPIRATORII

În astm, sunt prezente în mod caracteristic variate modificări ale structurii căilor respiratorii ce pot duce la îngustarea ireversibilă a acestora. Studiile populaționale au arătat un declin mai mare al funcției pulmonare în timp comparativ cu un subiect sănătos; în orice caz, cei mai mulți pacienți cu astm își mențin funcția pulmonară normală sau aproape normală de-a lungul vieții, dacă tratamentul este adecvat. Această observație sugerează că declinul accelerat al funcției pulmonare apare într-o proporție mică de astmatici și se întâmplă, de obicei, la pacienții cu boală mai severă. Există anumite dovezi că folosirea precoce a corticosteroizilor inhalatori poate reduce declinul funcțional pulmonar. Modificările structurale caracteristice sunt hipertrofia mușchilor netezi ai căilor respiratorii, fibroză, angiogeneză și hiperplazie mucoasă.

FACTORII DECLANȘATORI AI ASTMULUI

Diverși stimuli declanșează îngustarea căilor respiratorii, wheezing și dispnee la pacienții astmatici. În timp ce viziunea anterioară sugera că aceștia trebuie evitați, acum este văzută ca o dovadă a unui control slab și un indicator al necesității de a crește terapia de control (preventivă).

ALERGENII

Alergenii inhalatori activează mastocitele cu legarea IgE conducând direct la eliberarea imediată a mediatorilor

bronhoconstrictori, determinând un răspuns precoce care este inversat de bronhodilatatoare. Adesea, provocarea experimentală cu alergeni este urmată de un răspuns tardiv, când există și edem, și de un răspuns inflamator acut, cu creșterea numărului de eozinofile și neutrofile, care nu este total reversibil la bronhodilatatoare. Cei mai comuni alergeni care declanșează astmul sunt speciile *Dermatophagoides* și expunerea la mediu conduce la simptome cronice discrete, care sunt perene. Alți alergeni pereni derivă de la pisici și alte animale domestice, precum și de la gândacii de bucătărie. Alți alergeni, inclusiv polenul florilor, ambrozia, polenul copacilor și sporii fungici, sunt sezonieri. Polenurile cauzează, de obicei, mai degrabă rinită alergică decât astm, dar în timpul furtunilor, granulele de polen sunt dezintegrate și particulele eliberate pot declanșa exacerbări severe ale astmului (astmul de furtună).

INFECȚIILE VIRALE

Infecțiile virale ale tractului respirator superior, precum cele cu rinovirus, virus sincițial respirator și coronavirus, sunt cei mai întâlniți factori declanșatori ai exarcerbărilor severe acute și pot invada celulele epiteliale ale căilor respiratorii inferioare și superioare. Mecanismul prin care aceste virusuri cauzează exacerbări este puțin înțeles, dar există o accentuare a inflamației căilor respiratorii cu un număr crescut de eozinofile și neutrofile. Există o dovadă a reducerii producției de interferon tip I de către celulele epiteliale ale pacienților astmatici, rezultând creșterea susceptibilității la infecții virale și răspuns inflamator mai mare.

AGENȚII FARMACOLOGICI

Diverse medicamente pot induce astmul. De obicei, blocantele beta-adrenergice agravează acut astmul, iar folosirea lor poate fi fatală. Mecanismele nu sunt clare, dar probabil sunt mediate prin bronhoconstricție colinergică accentuată. Toți beta-blocanții trebuie evitați și chiar β_2-blocanții selectivi sau aplicația topică (ex. picăturile oculare cu timolol) pot fi periculoși. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sunt, teoretic, dăunători, inhibând metabolizarea kininelor, care sunt bronhoconstrictoare; în orice caz, ei agravează rar astmul și tusea caracteristică nu este mai frecventă la astmatici decât la neastmatici. Aspirina poate agrava astmul la anumiți pacienți (astmul sensibil la aspirină este discutat ulterior în „Considerații speciale").

EFORTUL FIZIC

Efortul fizic este un factor declanșator obișnuit al astmului, în special la copii. Mecanismul este legat de hiperventilație, care determină creșterea osmolarității în lichidul mucoasei căilor aeriene și declanșează eliberarea mediatorului mastocitelor, determinând bronhoconstricție. Astmul indus de efort (EIA) apare în mod tipic după ce efortul s-a încheiat și se recuperează în aproximativ 30 de minute. EIA este mai grav în condiții de climat rece, uscat, față de cel călduros, umed. Este, așadar, mai frecvent în sporturi precum alergările de cros în perioade reci, schi pe uscat și hochei pe gheață, față de înot. Poate fi prevenit prin administrarea în principal de β_2-agoniști și antileucotriene, dar este cel mai bine prevenit prin tratament administrat regulat cu ICS, care reduc populația mastocitelor de suprafață responsabile de acest răspuns.

FACTORII FIZICI

Aerul rece și hiperventilația pot declanșa astmul prin aceleași mecanisme ca efortul. Râsul poate fi, de asemenea, un factor declanșator. Mulți pacienți raportează agravarea astmului în perioadele calde sau când apar schimbări de vreme. Anumiți astmatici prezintă o agravare a stării când sunt expuși la mirosuri puternice sau parfumuri, dar mecanismele acestui răspuns nu sunt clare.

ALIMENTAȚIA

Există puține dovezi că reacțiile alergice la alimente conduc la creșterea simptomelor astmatice, în ciuda convingerii multor pacienți că simptomele lor sunt declanșate de anumiți constituenți alimentari. Dietele de excludere sunt, de obicei, fără succes în reducerea frecvenței episoadelor. Anumite mâncăruri, cum ar fi fructele de mare și alunele, pot induce reacții anafilactice care pot include wheezing. Pacienții cu astm indus de aspirină pot beneficia de o dietă fără salicilat, dar aceasta este dificil de menținut. Anumiți aditivi alimentari pot declanșa astmul. Metabisulfitul, utilizat drept conservant alimentar, poate declanșa astmul prin eliberarea dioxidului de sulf în stomac. Tartrazina, un colorant alimentar din mâncărurile galbene, a fost considerat factor declanșator pentru astm, dar există puține dovezi concludente în acest sens.

POLUAREA ATMOSFERICĂ

Nivelurile ambientale crescute de dioxid de sulf, ozon și oxizi de azot sunt asociate cu accentuarea simptomelor de astm.

FACTORII OCUPAȚIONALI

Mai multe substanțe care se găsesc la locul de muncă pot acționa ca agenți sensibilizanți, așa cum s-a menționat anterior, dar și ca factori declanșatori ai simptomatologiei astmului. Astmul ocupațional este asociat, în mod caracteristic, cu simptome prezente la muncă și diminuarea lor în weekenduri și concedii. Dacă îndepărtarea expunerii are loc în primele 6 luni de simptomatologie, se produce de obicei o recuperare completă. Simptomele mai persistente conduc la modificări ireversibile ale căilor respiratorii și de aceea sunt importante detectarea precoce și evitarea.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

FACTORII HORMONALI

Anumite femei prezintă o înrăutățire premenstruală a astmului, care ocazional poate fi foarte gravă. Mecanismele nu sunt în totalitate înțelese, dar sunt în legătură cu o scădere a progesteronului și, în cazurile severe, pot fi ameliorate prin tratament cu doze mari de progesteron sau factori eliberatori de gonadotropină. Tirotoxicoza și hipotiroidismul pot agrava astmul, deși mecanismele nu sunt clare.

REFLUXUL GASTROESOFAGIAN

Refluxul gastroesofagian este comun la pacienții cu astm, fiind accentuat de bronhodilatatoare. Chiar dacă refluxul acid poate declanșa bronhoconstricția reflexă, rar cauzează simptomatologie astmatică și terapia antireflux nu reduce simptomele de astm la cei mai mulți pacienți.

STRESUL

Mulți astmatici raportează agravarea simptomelor legate de stres. Nu există nicio îndoială că factorii psihologici pot induce bronhoconstricția pe căi reflexe colinergice. Paradoxal, stresul foarte sever, precum doliul, de obicei nu agravează simptomatologia astmatică, ba chiar o poate ameliora.

FIZIOPATOLOGIE

Limitarea fluxului de aer se datorează în principal bronhoconstricției, dar pot contribui și edemul căilor respiratorii, congestia vasculară și ocluzia luminală cu exsudat. Rezultă o reducere a volumului expirator forțat într-o secundă (VEMS), a raportului VEMS/capacitatea vitală forțată (CVF) și a debitului expirator de vârf (FEV), precum și o creștere a rezistenței căilor respiratorii. Închiderea precoce a căilor respiratorii periferice determină hiperinflație pulmonară (sechestrarea aerului) și creșterea volumului rezidual, în special în timpul exacerbărilor acute și în cazul astmului sever persistent. În astmul mai sever, reducerea ventilației și creșterea fluxului sangvin pulmonar determină nepotrivirea dintre ventilație și perfuzie și hiperemie bronșică. Insuficiența ventilatorie este foarte neobișnuită, chiar și la pacienții cu astm sever, iar P_{CO2} arterială tinde să fie scăzută din cauza creșterii ventilației.

HIPERREACTIVITATEA CĂILOR RESPIRATORII

Hiperreactivitatea căilor respiratorii este anomalia fiziologică ce caracterizează astmul și descrie răspunsul bronhoconstrictor excesiv la numeroși factori declanșatori inhalați care nu ar avea niciun efect asupra căilor aeriene normale. Accentuarea hiperreactivității căilor respiratorii este în legătură cu frecvența simptomelor astmului și, astfel, un scop important al terapiei este reducerea acestei hiperreactivități. Reactivitatea crescută bronhoconstrictoare este observată la bronhoconstrictoare *directe*, precum histamina și metacolina, care contractă musculatura netedă a căilor respiratorii, dar este observată în mod caracteristic și la numeroși stimuli *indirecți*, care eliberează factori bronhoconstrictori din mastocite sau activează nervii senzitivi. Cei mai mulți factori declanșatori ai simptomelor astmului par să acționeze indirect, inclusiv alergenii, efortul, hiperventilația, ceața (prin activarea mastocitelor), pulberile iritante și dioxidul de sulf (printr-un reflex colinergic).

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DIAGNOSTIC

Simptomele caracteristice ale astmului sunt wheezingul, dispneea și tusea, care sunt variabile, atât spontan cât și sub tratament. Simptomele se pot agrava noaptea și tipic pacienții se trezesc foarte devreme dimineața. Pacienții pot acuza dificultate în umplerea plămânilor cu aer. La anumiți pacienți există o creștere a producției de mucus, cu mucus tipic aderent, greu de expectorat. Poate exista o creștere a ventilației și utilizarea mușchilor ventilatori accesori. Simptomele prodromale pot precede o criză, cu mâncărimi sub bărbie, disconfort interscapular sau teamă inexplicabilă (senzație iminentă de moarte).

Semnele fizice tipice sunt inspiratorii și în mai mare măsură expiratorii, ronhusuri la nivelul întregului torace, și poate exista hiperinflație. Anumiți pacienți, în special, copiii, pot prezenta o tuse predominant neproductivă (astmul variantă tusivă). Când astmul este sub control, pot să nu existe anormalii la examenul fizic.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul astmului este în general evident din simptomatologia variabilă și intermitentă a obstrucției căilor respiratorii, dar, de obicei, este confirmat de evaluări obiective ale funcției pulmonare.

Teste funcționale pulmonare

Simpla spirometrie confirmă limitarea fluxului aerian cu reducerea VEMS, a raportului VEMS/CVF și a FEV. Reversibilitatea este demonstrată de o creștere >12 % și 200 mL a VEMS la 15 minute după inhalarea unui β_2-agonist cu durată scurtă de acțiune sau la anumiți pacienți cu o perioadă de 2-4 săptămâni de administrare de corticosteroizi orali (OCS) (prednison sau prednisolon 30-40 mg zilnic). Măsurătorile FEV de două ori pe zi pot confirma variațiile diurne ale obstrucției fluxului aerian. Buclele flux-volum indică reducerea debitului de vârf și a debitului expirator maxim. Testele funcționale pulmonare suplimentare sunt rareori necesare, dar pletismografia întregului organism indică rezistența crescută a căilor aeriene și poate arăta creșterea capacității pulmonare totale și a volumului

rezidual. Difuziunea gazelor este de obicei normală, dar există o creștere mică a transferului gazos la anumiți pacienți.

Reactivitatea căilor respiratorii

Accentuarea hiperreactivității căilor respiratorii este în mod normal măsurată prin provocare metacolinică sau histaminică cu calcularea concentrației provocatoare ce reduce VEMS cu 20% (CP_{20}). Acest lucru este rareori util în practica clinică, dar poate fi utilizat în diagnosticul diferențial al tusei cronice și când diagnosticul este nesigur în cazul testelor funcționale pulmonare normale. Ocazional, testarea la efort este realizată pentru a demonstra bronhoconstricția post-efort, în cazul în care există istoric predominant de astm indus de efort. Provocarea cu alergeni este rareori necesară și trebuie realizată de un specialist, dacă sunt identificați agenți alergeni ocupaționali specifici.

Teste hematologice

Analizele sangvine nu sunt, de obicei, utile. La anumiți pacienți pot fi dozate IgE serică totală și IgE specifică la alergeni inhalatori (testarea alergologică *radioallergosorbent test* [RAST]).

Imagistica

Radiografia toracică este de obicei normală, dar la pacienții în stare mai gravă poate indica hiperinflație pulmonară. În exacerbări, poate prezenta dovada pneumotoraxului. Opacitățile pulmonare indică, de obicei, pneumonie sau infiltrate eozinofilice la pacienții cu aspergiloză bronhopulmonară. CT cu rezoluție mare poate indica zone de bronșiectazie la pacienții cu astm sever și poate fi prezentă îngroșarea peretelui bronșic, dar aceste modificări nu sunt diagnostice pentru astm.

Teste cutanate

Testele cutanate la alergeni inhalatori frecvenți sunt pozitive în astmul alergic și negative în astmul intrinsec, dar nu sunt utile pentru diagnostic. Reacțiile cutanate pozitive pot fi de ajutor în convingerea pacienților să ia măsuri de evitare a unui alergen.

Oxidul nitric expirat

Oxidul nitric expirat este utilizat actual ca un test neinvaziv de măsurare a inflamației eozinofilice a căilor respiratorii. Nivelurile crescute în mod obișnuit în astm sunt reduse de corticosteroizii inhalatori, astfel acesta poate fi un test de complianță la terapie. Poate fi, de asemenea, util în demonstrarea insuficienței terapiei antiinflamatoare.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

De obicei, nu este dificil să diferențiezi astmul de alte afecțiuni care determină wheezing și dispnee. Obstrucția căilor respiratorii superioare printr-o tumoră sau edem laringian pot mima astmul sever, dar pacienții prezintă frecvent stridor localizat la nivelul căilor aeriene mari. Diagnosticul este confirmat de bucla flux-volum, care arată reducerea fluxurilor inspirator și expirator, precum și de bronhoscopie, care demonstrează locul îngustării căilor aeriene superioare. Wheezingul persistent într-o anumită zonă a toracelui poate indica obstrucție endobronșică cu un corp străin. Insuficiența ventriculară stângă poate mima wheezingul din astm, dar sunt prezente ralurile bazale, în contrast cu astmul.

Pneumoniile eozinofilice și vasculitele sistemice, precum sindromul Churg-Strauss și poliarterita nodoasă, pot fi asociate cu wheezing. Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este de obicei ușor de diferențiat de astm, având în vedere că simptomele prezintă mai puțină variabilitate, nu se remit complet niciodată și au reversibilitate mai mică (sau deloc) la bronhodilatatoare. Aproximativ 10% din pacienții cu BPOC au caracteristici de astm, cu hipereozinofilie în spută și răspuns la corticosteroizi orali; acești pacienți prezintă probabil ambele boli concomitent.

TRATAMENT Astmul

Tratamentul astmului este simplu și majoritatea pacienților sunt urmăriți în prezent de medici interniști și medici de familie, cu terapii eficiente și sigure. Există mai multe obiective ale terapiei (**Tabelul 8-2**). O atenție deosebită a fost acordată terapiei medicamentoase, dar s-au utilizat și abordări nonfarmacologice. Principalele medicamente pentru astm pot fi împărțite în bronhodilatatoare, ce realizează o diminuare rapidă a simptomatologiei, mai ales prin relaxarea musculaturii netede a căilor respiratorii, și de control, care inhibă procesul inflamator subiacent.

TERAPIILE BRONHODILATATOARE Bronhodilatatoarele acționează în primul rând la nivelul mușchilor netezi ai căilor respiratorii pentru a inversa bronhoconstricția din astm. Acest lucru determină o diminuare rapidă a simptomelor, dar are efect mic sau inexistent asupra procesului inflamator subiacent. Astfel, bronhodilatatoarele nu sunt suficiente pentru a controla astmul la pacienții cu simptomatologie persistentă. În prezent, se utilizează trei clase de bronhodilatatoare: agoniști β_2-adrenergici, anticolinergice și teofilina; dintre acestea, β_2-agoniștii sunt de departe cei mai eficienți.

β_2-agoniștii β_2-agoniștii activează receptorii β_2-adrenergici, care sunt larg exprimați în căile respiratorii. β_2-receptorii se cuplează printr-o proteină G de stimulare la adenilatciclază, determinând creșterea adenozin monofosfatului ciclic (AMP) intracelular, ce relaxează celulele musculare netede și inhibă anumite celule inflamatorii, în special mastocitele.

Mod de acțiune Prima acțiune a β_2-agoniștilor este să relaxeze celulele mușchilor netezi ai căilor respiratorii,

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 8-2

OBIECTIVELE TERAPIEI ASTMULUI

- Simptome cronice minime (ideal absente), inclusiv nocturne
- Exacerbări minime (rare)
- Fără vizite de urgență
- Utilizare minimă (ideal absentă) a unui β_2-agonist necesar
- Fără limitare a activității, inclusiv a efortului fizic
- Variație circadiană a debitului expirator de vârf <20%
- FEV (aproape) normal
- Efecte adverse minime (sau absente) ale medicației

Abreviere:n: FEV, debitul expirator de vârf.

TABELUL 8-3

EFECTELE AGONIȘTILOR β-ADRENERGICI ASUPRA CĂILOR RESPIRATORII

- Relaxarea musculaturii netede a căilor respiratorii (proximale și distale)
- Inhibarea eliberării mediatorilor din mastocite
- Inhibarea exsudatului plasmatic și edemului căilor aeriene
- Creșterea clearance-ului mucociliar
- Creșterea secreției mucusului
- Diminuarea tusei
- Lipsa efectelor inflamației cronice

unde acționează ca antagoniști funcționali, inversând și prevenind contracția celulelor mușchilor netezi prin toți bronhoconstrictorii cunoscuți. Această acțiune generalizată este probabil cea care contribuie la eficiența mare a lor ca bronhodilatatori în astm. Există și efecte suplimentare nebronhodilatatoare, care pot fi utile în practica clinică, precum inhibarea eliberării mediatorilor din mastocite, reducerea exsudatului plasmatic și inhibarea activării nervilor senzoriali (**Tabelul 8-3**). Celulele inflamatorii exprimă un număr mic de β_2-receptori, dar aceștia sunt rapid subexprimați odată cu activarea β_2-agoniștilor astfel încât, în opoziție cu corticosteroizii, nu au efecte asupra celulelor inflamatoare din căile respiratorii și deci nu produc diminuarea hiperreactivității căilor respiratorii.

Utilizare clinică β_2-agoniștii sunt administrați de obicei inhalator, pentru a reduce efectele adverse. β_2-agoniștii cu durată scurtă de acțiune (SABA), precum albuterolul și terbutalina, au o durată de acțiune de 3-6 ore. Au un debut rapid al bronhodilatației și, prin urmare, sunt utilizați la nevoie pentru diminuarea simptomatologiei. Folosirea crescută a SABA indică faptul că astmul nu este controlat. Sunt, de asemenea, utili în prevenirea astmului indus de efort, dacă sunt administrați înaintea efortului. SABA sunt folosiți în doze mari prin nebulizator sau prin inhalator cu spațiu, cu doză fixă. β_2-agoniștii cu durată lungă de acțiune (de durată) (LABA) includ salmeterolul și formoterolul, ambele cu o durată de acțiune de peste 12 ore, și sunt administrați de două ori pe zi prin inhalare. LABA au înlocuit folosirea obișnuită a SABA, dar nu trebuie administrați în absența terapiei cu corticosteroizi inhalatori (ICS), având în vedere că nu controlează inflamația subiacentă. Aceștia, în orice caz, ameliorează controlul astmului și reduc exacerbările când li se adaugă ICS, ceea ce permite controlul astmului cu doze mai mici de corticosteroizi. Această observație a condus la utilizarea pe scară largă a combinației fixe de inhalatori ce conține corticosteroizi și un LABA, care s-a dovedit foarte eficientă în controlul astmului.

Efecte secundare Efectele adverse nu sunt de obicei o problemă la β_2-agoniștii administrați inhalator. Cele mai întâlnite efecte secundare sunt tremorul muscular și palpitațiile, care se observă mai ales la pacienții în vârstă. Există o mică scădere a potasiului plasmatic din cauza absorbției crescute în celulele musculare scheletice, dar acest efect nu determină de obicei probleme clinice.

Toleranță Toleranța este o problemă potențială la orice agonist administrat cronic, dar deși există o subexprimare a β_2 receptorilor, acest lucru nu reduce răspunsul bronhodilatator, existând o rezervă mare de receptori în celulele mușchilor netezi ai căilor respiratorii. În schimb, mastocitele devin rapid tolerante, dar toleranța lor poate fi prevenită prin administrarea concomitentă de ICS.

Siguranță Siguranța β_2-agoniștilor a constituit un subiect delicat. Există o asociere între mortalitatea cauzată de astm și cantitatea de SABA folosită, dar analiza atentă demonstrează că utilizarea crescută a SABA ca medicație de salvare reflectă controlul slab al astmului, care este un factor de risc pentru decesul prin astm. Excesul ușor al mortalității asociate cu folosirea LABA este corelat cu lipsa utilizării concomitente a ICS, deoarece terapia cu LABA nu suprimă inflamația subiacentă. Acest lucru subliniază importanța folosirii întotdeauna a ICS când se administrează LABA, ceea ce este cel mai convenabil de obținut prin utilizarea unui inhalator cu combinația de medicamente.

Anticolinergicele Antagoniștii receptorilor muscarinici, precum bromura de ipratropiu, previn bronhoconstricția indusă nervos colinergic și secreția de mucus. Sunt mult mai puțin eficienți decât β_2-agoniștii în tratamentul astmului, inhibând doar componenta reflexă colinergică a bronhoconstricției, în timp ce β_2-agoniștii previn toate mecanismele bronhoconstricției. Anticolinergicele sunt, prin urmare, utilizate doar ca bronhodilatatoare suplimentare la pacienții la care astmul nu este controlat prin alte medicamente inhalatorii. Dozele crescute pot fi administrate prin nebulizator în

tratarea astmului sever acut, dar trebuie administrate doar după β_2-agoniști, deoarece au un debut mai lent al bronhodilatației..

Efectele secundare nu sunt, de obicei, o problemă, absorbția sistemică fiind mică sau absentă. Cel mai comun efect secundar este xerostomia; la pacienții în vârstă, pot fi observate retenție urinară și glaucom.

Teofilina Teofilina a fost mult prescrisă ca bronhodilatator oral cu mai mulți ani în urmă, în special deoarece nu era costisitoare. În prezent, a ieșit din preferințele specialiștilor, având în vedere că efectele sale adverse sunt frecvente și că β_2-agoniștii sunt mult mai eficienți ca bronhodilatatoare. Efectul bronhodilatator este determinat de inhibarea fosfodiesterazelor în celulele musculare netede ale căilor respiratorii, ceea ce crește AMP ciclic, dar dozele necesare pentru bronhodilatație determină în mod obișnuit efecte secundare, mediate în principal prin inhibarea fosfodiesterazei. Există din ce în ce mai multe dovezi că teofilina în doze mai mici are efecte antiinflamatoare, probabil mediate prin diferite mecanisme moleculare. Există dovezi că teofilina activează enzima nucleară-cheie histon-dezacetilaza-2, care este un mecanism critic pentru stoparea activării genelor inflamatorii.

Utilizare clinică Teofilina orală este administrată uzual ca un preparat cu eliberare lentă, o dată sau de două ori pe zi, astfel încât să ofere o concentrație plasmatică mai stabilă decât tabletele normale de teofilină. Poate fi folosită ca bronhodilatator suplimentar la pacienții cu astm sever, când sunt cerute concentrații plasmatice de 10-20 mg/L, chiar dacă acestea sunt adeseori asociate cu efecte secundare. Doze mici de teofilină, ce furnizează o concentrație plasmatică de 5-10 mg/L, au efecte additive la ICS și sunt folosite în special la pacienții cu astm sever. Într-adevăr, întreruperea administrării teofilinei la acești pacienți poate determina deteriorarea semnificativă a controlului astmului. La doze mici, medicamentul este bine tolerat. Aminofilina *i.v.* (o sare solubilă a teofilinei) a fost folosită pentru tratamentul astmului sever, dar în prezent a fost înlocuită în mare măsură cu doze mari de SABA inhalatori, care sunt mai eficienți și au mai puține efecte adverse. Aminofilina este utilizată ocazional (în perfuzie *i.v.* lentă) la pacienții cu exacerbări severe, care sunt refractari la SABA.

Efecte secundare Teofilina orală este bine absorbită și inactivată în mare parte în ficat. Efectele secundare sunt corelate cu concentrațiile plasmatice; dozările teofilinei plasmatice pot fi utile în determinarea dozei corecte. Cele mai comune efecte secundare sunt greața, voma și durerile de cap și sunt cauzate de inhibarea fosfodiesterazei. Pot apărea, de asemenea, diureză și palpitații, iar la concentrații mari – aritmii cardiace, convulsii epileptice și deces, din cauza antagonismului receptorului de adenozină A_1. Efectele secundare ale teofilinei sunt corelate cu concentrația plasmatică și sunt rar observate la concentrații plasmatice sub 10 mg/L. Teofilina este metabolizată de citocromul P450 în ficat și, astfel, concentrația sa plasmatică poate fi crescută de medicamente care blochează citocromul P450, precum eritromicina și alopurinolul. Și alte medicamente pot reduce cleareance-ul prin alte mecanisme ce determină creșterea concentrației plasmatice (**Tabelul 8-4**).

TERAPII DE CONTROL

Corticosteroizii inhalatori (ICS) ICS sunt de departe cele mai eficiente medicamente pentru controlul astmului, iar utilizarea lor precoce a revoluționat terapia bolii.

Mod de acțiune ICS sunt cei mai eficienți agenți antiinflamatori utilizați în terapia astmului, reducând numărul celulelor inflamatorii și activarea lor în căile aeriene. ICS reduc eozinofilele în căile respiratorii și spută și numărul limfocitelor T activate și al mastocitelor de suprafață în mucoasa căilor respiratorii. Aceste efecte pot fi responsabile de reducerea hiperreactivității căilor respiratorii care este observată în tratamentul cronic cu ICS.

Mecanismul molecular al acțiunii corticosteroizilor implică mai multe efecte asupra procesului inflamator. Efectul major al corticosteroizilor este oprirea transcripției multiplelor gene activate care codifică proteinele inflamatorii, precum citokinele, chemokinele, moleculele de adeziune și enzimele inflamatorii. Acest efect implică mai multe mecanisme, inclusiv inhibarea factorilor de transcripție NF-κβ și a proteinei de activare (PA)-1, dar un mecanism important este recrutarea histon-dezacetilazei-2 la complexul genelor inflamatorii, care inversea-

TABELUL 8-4

FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ CLEARANCE-UL TEOFILINEI

Clearance crescut
• Inducția enzimatică (rifampicină, fenobarbital, etanol)
• Fumatul (tutun, marijuana)
• Dieta bogată în proteine, săracă în carbohidrați
• Carnea la grătar
• Copilăria
Clearance scăzut
• Inhibiția enzimatică (cimetidină, eritromicină, ciprofloxacină, alopurinol, zileuton, zafirlukast)
• Insuficiența cardiacă congestivă
• Boli hepatice
• Pneumonia
• Infecții virale și vaccinuri
• Dieta bogată în carbohidrați

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ză acetilarea histonei asociată cu transcripția crescută a genelor. Corticosteroizii activează, de asemenea, genele antiinflamatorii, precum proteinkinaza activată de mitogen fosfataza-1 și crește expresia β_2-receptorilor. Cele mai multe efecte secundare metabolice și endocrine ale corticosteroizilor sunt, de asemenea, mediate prin activarea transcripțională.

Utilizare clinică Corticosteroizii inhalatori sunt de departe cele mai eficiente medicamente pentru control în managementul astmului și sunt benefici în tratarea afecțiunii, indiferent de severitate sau vârstă. Sunt de obicei administrați de două ori pe zi, dar unii pot fi eficienți în doză unică zilnică la pacienții cu simptomatologie ușoară. ICS ameliorează rapid simptomele astmului, iar funcția pulmonară se ameliorează pe parcursul mai multor zile. Ei sunt eficienți în prevenirea simptomelor astmului, cum ar fi astmul indus de efort și exacerbările nocturne, dar previn, de asemenea, și exacerbările severe. ICS reduc hiperreactivitatea bronșică, dar îmbunătățirea maximală poate dura câteva luni de terapie. Tratamentul precoce cu ICS pare să prevină modificările ireversibile ale funcției căilor respiratorii care apar în astmul cronic. Întreruperea ICS determină deteriorarea lentă a controlului astmului, indicând că ei au suprimat inflamația și simptomatologia, dar nu au vindecat afecțiunea subiacentă. ICS sunt administrați ca terapie de primă linie la pacienții cu astm persistent, dar dacă nu controlează simptomele prin doze mici, de obicei se adaugă LABA în etapa următoare.

Efecte secundare Efectele secundare locale includ răgușeală (disfonie) și candidoză orală, care pot fi reduse prin folosirea unui dispozitiv *spacer* cu volum mai mare. Au existat îngrijorări privind efectele adverse sistemice prin absorbție pulmonară, dar numeroase studii au demonstrat că ICS au efecte sistemice minime (Fig. 8-6). La dozele cele mai mari recomandate, poate exista o diminuare a concentrațiilor cortizolului plasmatic și urinar, dar nu există dovezi convingătoare că tratamentul pe termen lung duce la creștere deficitară la copii sau osteoporoză la adulți. Controlul eficient al astmului cu ICS reduce numărul curelor de corticosteroizi orali (OCS) care sunt necesare și, astfel, scade expunerea sistemică la ICS.

Corticosteroizii sistemici Corticosteroizii sunt utilizați intravenos (hidrocortizon sau metilprednisolon) pentru tratamentul astmului sever acut, deși mai multe studii indică în prezent că OCS sunt la fel de eficienți și mai ușor de administrat. O cură de OCS (de obicei, prednison sau prednisolon 30-45 mg o dată pe zi, timp de 5-10 zile) este utilizată pentru tratarea exacerbărilor acute ale astmului; nu este necesară o scădere treptată a dozei. Aproximativ 1% din pacienții cu astm pot necesita tratament de întreținere cu OCS; este necesară determinarea celei mai mici doze necesare pentru a menține controlul. Efectele adverse sistemice, inclusiv obezitatea trunchiului, hematoamele, osteoporoza, diabetul, hipertensiunea, ulcerațiile gastrice, miopatia proximală, depresia și cataracta, pot reprezenta probleme majore și pot fi luate în considerare terapiile fără steroizi dacă efectele secundare sunt o problemă importantă. Dacă pacienții necesită tratament de menținere cu OCS, este important să se monitorizeze densitatea osoasă, ca să poată fi inițiat tratamentul preventiv cu bisfosfonați sau estrogen la femeile aflate la menopauză, în cazul în care densitatea osoasă este scăzută. Triamcinolona acetonid intramusculară este un preparat de depozit utilizat ocazional la pacienții necompliant, dar miopatia proximală reprezintă o problemă importantă a acestei terapii.

Antileucotriene Cisteinil-leucotrienele sunt bronhoconstrictoare potențiale puternice, cauzează extravazare microvasculară și cresc inflamația eozinofilică prin activarea receptorilor cis-LT_1. Acești mediatori ai inflamației sunt produși predominant de mastocite și, în măsură mai mică, de eozinofile în astm. Antileucotrienele, precum montelukast și zafirlukast, blochează receptorii cis- LT_1 și oferă beneficii clinice modeste în astm. Sunt mai puțin eficiente decât ICS în controlul astmului și au efecte mai slabe asupra inflamației căilor respiratorii, dar sunt utile ca terapie adițională la anumiți pacienți necontrolați cu doze mici de ICS, chiar dacă sunt mai puțin eficiente comparativ cu LABA. Se administrează oral o dată sau de două ori pe zi și sunt bine tolerate. Anumiți pacienți prezintă un răspuns mai bun decât alții la antileucotriene, dar acest lucru nu a fost corelat convingător cu nicio diferență genomică în calea leucotrienelor.

Cromone Cromoglicatul de sodiu și nedocromilul sodic sunt medicamente de control al astmului care par să inhibe mastocitele și activarea nervilor senzitivi și sunt, astfel, eficiente în blocarea astmului indus de triggeri, precum astmul indus de efort și simptomele induse de alergeni și dioxidul de sulf. Cromonele au relativ puține beneficii în controlul pe termen lung al astmului din cauza duratei scurte de acțiune (de cel puțin patru ori pe zi, inhalator). Sunt foarte sigure și au fost populare în tratamentul astmului la copil, deși în prezent sunt preferate dozele mici de ICS, deoarece sunt mai eficiente și au un profil de siguranță dovedit.

Terapii care evită steroizii Au fost utilizate diverse tratamente imunomodulatoare pentru a reduce necesarul de OCS la pacienții cu astm sever, care prezintă efecte adverse grave ale acestui tratament. Metotrexatul, ciclosporina A, azatioprina, aurul, gama-globulinele *i.v.* au fost utilizate deopotrivă ca terapie care evită steroizii,

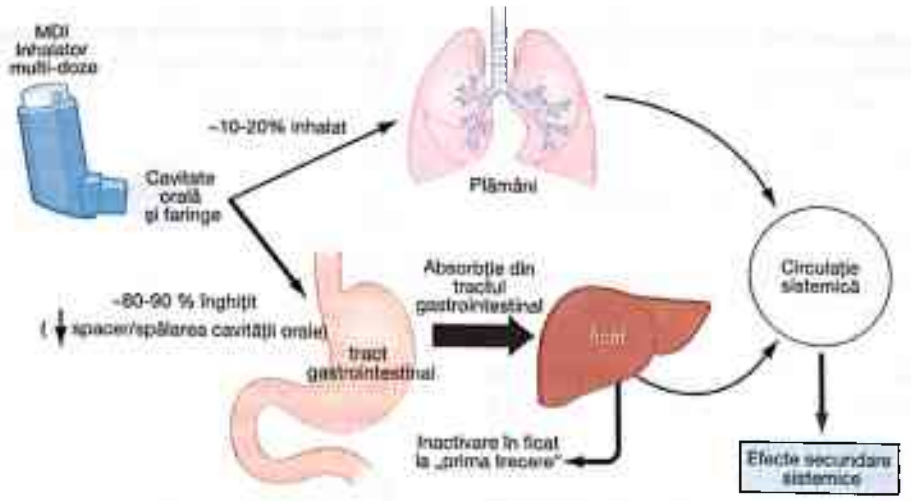


FIGURA 8-6
Farmacocinetica corticosteroizilor inhalatori.

dar niciunul din aceste tratamente nu are vreun beneficiu pe termen lung și fiecare este asociat cu un risc relativ mare de efecte secundare.

Anti-IgE Omalizumabul este un anticorp blocant care neutralizează IgE circulante, nu și a celor legate de celule și, astfel, inhibă reacțiile mediate de IgE. Acest tratament a demonstrat că reduce numărul exacerbărilor la pacienții cu astm sever și poate îmbunătăți controlul astmului. În orice caz, tratamentul este foarte costisitor și potrivit doar pacienților atent selectați, care nu sunt controlați prin doze maximale de terapie inhalatorie și au IgE circulante într-un interval specificat. Pacienților trebuie să li se administreze o probă terapeutică de 3-4 luni pentru a arăta beneficii obiective. Omalizumab este de obicei administrat ca injecție subcutanată la fiecare 2-4 săptămâni și pare să nu aibă efecte secundare semnificative, deși ocazional se observă anafilaxie.

Imunoterapia Imunoterapia specifică folosind extracte de polen sau de acarieni din praful de casă injectabile nu s-a dovedit foarte eficientă în controlul astmului și poate cauza anafilaxie. Efectele adverse pot fi reduse prin dozare sublinguală. Nu este recomandată în cele mai multe ghiduri de tratament al astmului, din cauza lipsei de dovezi ale eficienței clinice.

Terapii alternative Tratamentele nefarmacologice, inclusiv hipnoza, acupunctura, chiropractica, controlul respirației, yoga și speleoterapia, pot fi populare în rândul anumitor pacienți. Oricum, studiile controlate placebo au arătat că fiecare dintre aceste tratamente prezintă lipsă de eficiență și nu poate fi recomandat. În orice caz, nu sunt dăunătoare și pot fi utilizate atâta timp cât continuă terapia convențională farmacologică.

Terapii viitoare S-a dovedit foarte dificilă descoperirea de terapii farmaceutice noi, în special deoarece terapia curentă cu corticosteroizi și β_2-agoniști este foarte eficientă la majoritatea pacienților. Există, în orice caz, o nevoie de dezvoltare a terapiilor noi pentru pacienții cu astm refractar care prezintă efecte secundare ale corticosteroizilor sistemici. Antagoniștii unor anume mediatori au beneficii puține sau chiar deloc în astm, în afară de antileucotriene, care au mai degrabă eficiență slabă, probabil reflectând faptul că sunt implicați multipli mediatori. Anticorpii blocanți anti-IL-5 pot reduce exacerbările la pacienți atent selecționați care prezintă eozinofile în spută, în ciuda dozelor crescute de corticosteroizi, în timp ce anticorpii anti-TNF-α nu sunt eficienți în astmul sever. Tratamentele antiinflamatorii noi care sunt în dezvoltare clinică includ inhibitori de fosfodiesterază- 4, NF-κβ și p38 MAP kinază. În orice caz, aceste medicamente, care acționează asupra căilor de transducție a semnalului comune multor celule, prezintă probabil efecte secundare deranjante, necesitând administrarea lor inhalatorie. Imunoterapia, mai sigură și mai eficientă, folosind fragmente peptidice din celulele T ale alergenilor sau vaccinuri ADN sunt, de asemenea, investigate. Și produse bacteriene, cum ar fi oligonucleotidele CpG care stimulează celulele T_h1 imunitare sau T reglatoare, sunt în prezent în curs de evaluare.

MANAGEMENTUL ASTMULUI CRONIC Există mai multe obiective ale terapiei cronice în astm (Tabelul 8-2). Este importantă stabilirea diagnosticului în mod obiectiv utilizând spirometria sau măsurătorile FEV la domiciliu. Factorii declanșatori care înrăutățesc controlul astmului, precum alergenii sau agenții ocupaționali, trebuie evitați, în timp ce triggerii ca efortul și ceața, care

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

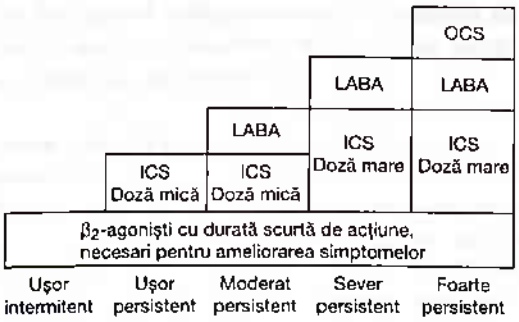


FIGURA 8-7
Abordarea în trepte a terapiei astmului în concordanță cu severitatea astmului și capacitatea de a controla simptomele. ICS, corticosteroizi inhalatori; LABA, β_2-agoniști cu durată lungă de acțiune; OCS, corticosteroizi orali.

determină simptome tranzitorii, oferă un indiciu că este necesară o terapie de control mai amplă.

Terapia în etape Pentru pacienții cu astm ușor, intermitent, sunt necesari doar β_2-agoniștii cu durată scurtă de acțiune (Fig. 8-7). În orice caz, utilizarea unei medicații cu SABA mai mult de trei ori pe săptămână indică necesitatea unei terapii de control regulate. Tratamentul de elecție pentru toți pacienții constă în ICS administrați de două ori pe zi. Este uzual să se înceapă cu o doză intermediară (ex. 200 [μg] de BDP [beclometazonă dipropionat]) sau echivalentul său și să se scadă doza, dacă simptomele sunt controlate, după trei luni. Dacă simptomele nu sunt controlate, trebuie adăugat un LABA, iar administrarea cea mai convenabilă este prin înlocuirea cu un dispozitiv inhalator cu combinație de medicamente. Doza medicației de control trebuie ajustată corespunzător, apreciind după nevoia unui inhalator de salvare. Doze mici de teofilină sau antileucotriene trebuie, de asemenea, luate în considerare ca terapie adițională, dar acestea sunt mai puțin eficiente decât LABA. La pacienții cu astm sever, și dozele mici de teofilină sunt utile, iar în cazul îngustării ireversibile a căilor respiratorii, poate fi încercat anticolinergicul cu acțiune lungă bromura de tiotropiu. Dacă astmul nu este controlat, în ciuda dozei maximale recomandate de terapia inhalatorie, este important să se verifice complianța și tehnica de inhalare. La acești pacienți, poate fi necesar tratamentul de întreținere cu un OCS și trebuie utilizată doza cea mai scăzută care menține controlul. Ocazional poate fi încercat omalizumab la astmaticii dependenți de steroizi, care nu sunt foarte bine controlați. De îndată ce astmul este controlat, este important să se scadă lent terapia, pentru a găsi doza optimă care controlează simptomatologia.

Educația Pacienții cu astm au nevoie să înțeleagă cum să utilizeze medicația și diferența dintre terapia de diminuare a simptomatologiei și cea de control. Educarea poate îmbunătăți complianța, în special în cazul ICS. Toți pacienții trebuie învățați cum să folosească în mod corect inhalatoarele. În special, ei trebuie să înțeleagă cum să recunoască agravarea astmului și cum să intensifice tratamentul. S-a demonstrat că un plan de acțiune scris reduce internările în spital și rata morbidității la adulți și copii și se recomandă în special la pacienții cu boală instabilă care prezintă exacerbări frecvente.

ASTMUL SEVER ACUT

Exacerbările astmului reprezintă temeri ale pacienților și pot amenința viața acestora. Unul dintre principalele obiective ale terapiei de control este prevenirea exacerbărilor; din această perspectivă, ICS și dispozitivele inhalatorii cu combinație de medicamente sunt foarte eficiente.

MANIFESTĂRI CLINICE

Pacienții sunt conștienți de accentuarea senzației de constricție toracică, wheezing și dispnee care deseori nu sunt sau sunt prea puțin ameliorate de medicația inhalatorie uzuală. În exacerbările severe, pacienții pot rămâne fără aer, astfel încât sunt incapabili să spună propoziții complete sau pot deveni cianotici. Examinarea indică, de obicei, creșterea ventilației, hiperinflație și tahicardie. Pulsul paradoxal poate fi prezent, dar acesta este rareori un semn clinic util. Există o scădere semnificativă a valorilor spirometrice și a FEV. Gazometria arterială indică hipoxemie și P_{CO_2} este de obicei scăzută din cauza hiperventilației. P_{CO_2} normală sau crescută indică insuficiență respiratorie iminentă și necesită monitorizare și tratament imediate. Radiografia toracică nu este de obicei informativă, dar poate indica pneumonie sau pneumotorax.

TRATAMENT **Astmul sever acut**

Trebuie administrat oxigen în concentrație crescută pe mască facială pentru a asigura o saturație a oxigenului de >90%. Pilonii tratamentului sunt dozele crescute de SABA administrate fie prin nebulizator, fie prin inhalator cu doze fixe, cu spacer. La pacienții cu boală foarte severă, cu insuficiență respiratorie iminentă, se pot administra β_2-agoniști *i.v.* Poate fi adăugat un anticolinergic inhalator dacă nu există un răspuns satisfăcător doar la β_2-agoniști, deoarece are efecte aditive. La pacienții refractari la terapia inhalatorie, o perfuzie lentă de aminofilină poate fi eficientă, dar este important să se monitorizeze nivelurile sangvine, în special în cazul pacienților deja tratați cu teofilină orală. Sulfatul de magneziu administrat intravenos sau prin nebulizator s-a dovedit, de asemenea, eficient când a fost adăugat la β_2-agoniști și este relativ bine tolerat, dar nu este recomandat în mod curent. Intubația profilactică poate fi indicată în cazul

insuficienței respiratorii iminente, când Pco_2 este normală sau crescută. Pentru pacienții cu insuficiență respiratorie, este necesară intubarea și instituirea ventilației. Acești pacienți pot beneficia de anestezic, precum halotanul, dacă nu răspund la bronhodilatatoare convenționale. Sedativele nu trebuie administrate niciodată, deoarece deprimă ventilația. Antibioticele nu trebuie folosite în mod obișnuit, decât dacă există semne de pneumonie.

ASTMUL REFRACTAR

Deși la cei mai mulți pacienți astmul este ușor de controlat cu medicație potrivită, o mică proporție de pacienți (aproximativ 5% din astmatici) au dificultăți în a controla afecțiunea, în ciuda terapiei inhalatorii maximale. O parte din aceștia vor necesita tratament de întreținere cu OCS. În managementul acestor pacienți, este important de investigat și corectat orice mecanism care poate agrava astmul. Există două tipare principale ale astmului dificil: unii pacienți au simptome persistente și funcție pulmonară redusă, în ciuda terapiei specifice, în timp ce alții au funcție pulmonară normală sau aproape normală, dar cu exacerbări intermitente, severe (care uneori amenință viața).

MECANISME

Cel mai frecvent motiv al controlului slab al astmului este necomplianța la medicație, în special la ICS. Complianța la ICS poate fi scăzută din cauză că pacientul nu simte beneficiul clinic imediat sau poate fi preocupat de efectele secundare. Complianța la ICS este dificil de monitorizat, neexistând dozări plasmatice realizabile. Complianța poate fi îmbunătățită prin administrarea ICS ca o combinație cu LABA, care ameliorează simptomele. Complianța la OCS poate fi măsurată prin supresia cortizolului plasmatic și a concentrației așteptate de prednison/prednisolon în plasmă. Există mai mulți factori care pot face astmul dificil de controlat, incluzând expunerea la niveluri crescute de alergeni sau agenți ocupaționali neidentificați în mediul înconjurător. Rinosinuzita severă poate face astmul mai dificil de controlat; bolile căilor respiratorii superioare trebuie tratate riguros. Refluxul gastroesofagian este obișnuit la astmatici din cauza terapiei bronhodilatatoare, dar există puține dovezi că este un factor semnificativ al agravării astmului și tratamentul refluxului nu este, de obicei, eficient în ameliorarea simptomelor astmului. Anumiți pacienți pot avea infecție cronică cu *Mycoplasma pneumoniae* sau *Chlamydophila pneumoniae* și să beneficieze de tratament cu antibiotice macrolide. Medicamentele, precum blocantele beta-adrenergice, aspirina și alți inhibitori de ciclooxigenază (cox), pot agrava astmul. Anumite femei dezvoltă premenstrual o agravare severă a astmului, care nu răspunde la corticosteroizi și necesită tratament cu progesteron și factori eliberatori de gonadotropină. Puține boli sistemice fac astmul mai dificil de controlat, dar hipo- și hipertiroidismul pot accentua simptomatologia astmului și trebuie investigate dacă sunt suspectate.

Se cunosc relativ puține despre patologia astmului refractar, studiile bioptice fiind mai dificile la acești pacienți. Anumiți pacienți prezintă un tipar eozinofilic tipic de inflamație, în timp ce alții au un tipar predominant neutrofilic. Poate exista creșterea celulelor T_H1 și a limfocitelor CD8 comparativ cu astmul ușor și exprimarea crescută a TNF-α. Modificări structurale ale căilor aeriene, precum fibroza, angiogeneza și hipertrofia mușchilor netezi ai căilor respiratorii, sunt mai frecvent întâlnite la acești pacienți.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Anumiți pacienți care aparent au astm dificil de controlat prezintă disfuncția corzilor vocale, determinând wheezing sau stridor. Acest simptom este considerat a fi un sindrom de conversie isterică a căutării atenției și poate conduce la creșterea dozelor de tratament al astmului, la anumiți pacienți care iau doze mari de corticosteroizi orali. Poate fi recunoscut prin discrepanța caracteristică dintre testele de expirație forțată, cum ar fi VEMS și FEV, și rezistența relativ normală a căilor aeriene. Inspecția directă prin laringoscopie poate confirma adducția corzilor vocale în momentul simptomelor. Această afecțiune este de obicei dificil de gestionat, dar este important ca pacienților să le fie oprită terapia cu OCS sau ICS. Terapia prin vorbire este benefică. Anumiți pacienți cu BPOC pot fi diagnosticați ca astmatici și pot prezenta răspuns slab caracteristic la corticosteroizi și bronhodilatatoare, dar această situație este complicată de faptul că anumiți pacienți cu BPOC au și astm concomitent.

ASTMUL REZISTENT LA CORTICOSTEROIZI

Puțini pacienți cu astm prezintă răspuns slab la terapia cu corticosteroizi și pot avea variate anomalii moleculare care deteriorează acțiunea antiinflamatorie a corticosteroizilor. Rezistența completă la corticosteroizi este extrem de neobișnuită și afectează mai puțin de un pacient dintr-o mie. Este definită prin eșecul răspunsului la doze mari de prednison/prednisolon (40 mg o dată pe zi, timp de două săptămâni), ideal cu două săptămâni de start cu placebo potrivit. Mai întâlnită este reducerea sensibilității la corticosteroizi, unde controlul astmului necesită OCS (astm dependent de corticosteroizi). La toți pacienții cu sensibilitate scăzută la corticosteroizi, există o reducere a răspunsului monocitelor circulante și limfocitelor la efectele antiinflamatoare ale corticosteroizilor *in vitro* și reducerea albirii pielii ca răspuns la corticosteroizii topici. Au fost descrise mai multe mecanisme, inclusiv un exces de factor de transcripție AP-1, o creștere a formei combinate alternativ

Scanned with OKEN Scanner

a receptorului glucocorticoid (GR)-ß, un tipar anormal al acetilării histonei ca răspuns la corticosteroizi, un defect în producerea IL-10 și reducerea activității histon-deza-cetilazei (ca în BPOC). Aceste observații sugerează că este probabil ca în rezistența la corticosteroizi să fie implicate mecanisme eterogene; rămâne să se decidă dacă aceste mecanisme sunt determinate genetic.

ASTMUL DIFICIL

Unii pacienți prezintă variații haotice ale funcției pulmonare, în ciuda administrării terapiei adecvate. Unii prezintă un tipar persistent de variabilitate și pot necesita corticosteroizi orali sau, uneori, perfuzii continue cu $ß_2$-agoniști (astmul dificil de tip 1), în timp ce alții au în general funcție pulmonară normală sau aproape normală, dar reduceri precipitate, imprevizibile ale funcției pulmonare care pot determina decesul (astm dificil de tip 2). Acești ultimi pacienți sunt dificil de gestionat, ei nu răspund bine la corticosteroizi și agravarea astmului nu răspunde bine la bronhodilatatoare inhalatorii. Cea mai eficientă terapie este epinefrina subcutanată, care sugerează că agravarea este probabil o reacție anafilactică localizată la nivelul căilor respiratorii, cu edem. La unii din acești pacienți pot exista alergii la anumite alimente. Aceștia trebuie învățați să-și autoadministreze epinefrină și trebuie să poarte un semn corespunzător de atenționare medicală.

TRATAMENT **Astmul refractar**

Astmul refractar este, prin definiție, dificil de controlat. Este important să se verifice complianța și folosirea corectă a dispozitivelor inhalatoare și să se identifice și să se elimine factorii declanșatori subiacenți. Doze mici de teofilină pot fi utile la anumite cazuri și întreruperea administrării teofilinei s-a dovedit a agrava starea mai multor pacienți. Cei mai mulți dintre acești pacienți vor necesita tratament de întreținere cu corticosteroizi orali și doza minimă cu care se obține un control satisfăcător trebuie determinată prin titrarea atentă a dozei. Terapia de evitare a steroizilor este rar eficientă. La anumiți pacienți cu astm alergic, omalizumabul este eficient, în special când sunt exacerbări frecvente. Terapia anti-TNF nu este eficientă în astmul sever și nu trebuie utilizată. Puțini pacienți pot beneficia de perfuzie cu $ß_2$-agoniști. Pentru acești pacienți, care consumă în prezent o cantitate disproporționată de resurse de îngrijire medicală sunt necesare terapii noi.

CONSIDERAȚII SPECIALE

Deși astmul este, de obicei, ușor de gestionat, există anumite situații care pot necesita investigații suplimentare și terapii diferite.

ASTMUL SENSIBIL LA ASPIRINĂ

O mică proporție (1-5%) din astmatici prezintă agravări la aspirină și alți inhibitori COX, deși aceasta este mult mai des observată în cazurile severe și la pacienții cu internări frecvente în spital. Astmul sensibil la aspirină este un subtip bine definit de astm care este, de obicei, precedat de rinită perenă și polipi nazali la pacienți nonatopici cu debut tardiv al bolii. Aspirina, chiar și în doze mici, provoacă în mod caracteristic rinoree, iritație conjunctivală, eritem facial și wheezing. Există o predispoziție genetică pentru creșterea producerii de cisteinil-leucotriene cu polimorfism funcțional al cis-leucotriena C sintetazei. Astmul este declanșat de inhibitori de COX, dar este persistent și în absența acestora. Trebuie evitați toți inhibitorii neselectivi de COX, dar inhibitorii selectivi de COX2 sunt siguri de utilizat când este necesar un analgezic antiinflamator. Astmul sensibil la aspirină răspunde la terapia obișnuită cu ICS. Deși antileucotrienele trebuie să fie eficiente la acești pacienți, ele nu sunt mai eficiente decât în astmul alergic. Ocazional, este necesară desensibilizarea la aspirină, dar aceasta trebuie realizată numai în centre specializate.

ASTMUL LA VÂRSTNICI

Astmul poate debuta la orice vârstă, inclusiv la vârstnici. Principiile managementului cazurilor sunt aceleași ca la toți ceilalți astmatici, dar efectele adverse ale terapiei pot constitui o problemă, inclusiv tremorul muscular la $ß_2$-agoniști și efectele adverse sistemice ale ICS. Comorbiditățile sunt mai frecvente la această grupă de vârstă și trebuie luată în considerare interacțiunea cu medicamente ca $ß_2$-blocantele, inhibitorii de COX și agenții care pot afecta metabolismul teofilinei. BPOC este mai probabil la pacienții în vârstă și poate coexista cu astmul. Administrarea de probă a OCS poate fi foarte utilă în documentarea sensibilității la steroizi în astm.

SARCINA

La aproximativ o treime din pacientele astmatice care sunt gravide, starea li se ameliorează în cursul sarcinii, la o treime li se deteriorează și la altă treime rămâne neschimbată. Este important să se mențină un control bun al astmului, deoarece controlul slab poate avea efecte adverse asupra dezvoltării fetale. Medicamentele utilizate pe parcursul multor ani în tratamentul astmului au demonstrat că sunt sigure și fără potențial teratogen. Aceste medicamente includ $ß_2$-agoniștii cu acțiune scurtă, ICS și teofilina; există mai puține informații despre siguranța noilor clase de medicamente, cum ar fi LABA, antileucotrienele și anti-IgE. Dacă sunt necesari OCS, este mai bine să se folosească prednison mai degrabă decât prednisolon, care nu poate convertit în prednisolon activ de ficatul fetal, astfel protejând fetusul de efectele sistemice ale corticosteroizilor.

Scanned with OKEN Scanner

Nu există contraindicații ale alăptării la sân la pacientele care utilizează aceste medicamente.

FUMATUL ȚIGĂRILOR

Aproximativ 20% din astmatici fumează, ceea ce poate influența în mod negativ astmul în mai multe feluri. Astmaticii fumători au o boală mai severă, internări în spital mai frecvente, o deteriorare mai rapidă a funcției pulmonare și un risc mai ridicat de deces față de astmaticii nefumători. Există dovezi că fumatul interferează cu acțiunile antiinflamatoare ale corticosteroizilor, necesitând doze mai mari pentru controlul astmului. Încetarea fumatului îmbunătățește funcția pulmonară și reduce rezistența la steroizi și de aceea trebuie folosite strategii puternice de renunțare la fumat. Anumiți pacienți raportează o înrăutățire temporară a astmului imediat după stoparea fumatului, fapt ce poate fi cauzat de pierderea efectului bronhodilatator al NO din fumul de țigară.

INTERVENȚII CHIRURGICALE

Dacă astmul este bine controlat, nu există contraindicații ale anesteziei generale și intubării. Pacienții care sunt tratați cu OCS vor avea supresie suprarenaliană și trebuie tratați cu doze crescute de OCS imediat după intervenție. Pacienților cu VEMS <80 % din nivelul lor normal trebuie, de asemenea, să li se administreze un impuls de OCS înainte de intervenție. Dozele mari de întreținere de corticosteroizi pot fi o contraindicație a intervenției chirurgicale, din cauza riscului crescut de infecție și întârziere a vindecării plăgii.

ASPERGILOZA BRONHOPULMONARĂ

Aspergiloza bronhopulmonară (ABP) este neobișnuită și rezultă din reacția alergică pulmonară la spori inhalați de *Aspergillus fumigatus* și, ocazional, alte specii *Aspergillus*. Un test cutanat alergologic la *A. fumigatus* este întotdeauna pozitiv, în timp ce nivelul de precipitine serice *Aspergillus* este mic sau nedetectabil. Caracteristic, există infiltrate eozinofilice efemere în plămâni, în special în lobii superiori. Căile respiratorii se blochează cu dopuri mucoase bogate în eozinofile și pacienții pot expectora dopuri maronii și pot avea hemoptizie. ABP poate determina bronșiectazie, afectând îndeosebi căile respiratorii centrale, dacă nu este suprimată de corticosteroizi. Astmul este controlat în mod obișnuit de ICS, dar este necesar să se administreze o cură de OCS, dacă există vreun semn de agravare sau opacități pulmonare. Tratamentul cu antifungicul oral itraconazol este benefic pentru prevenirea exacerbărilor.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 9

PNEUMONITELE DE HIPERSENSIBILITATE ȘI INFILTRATELE PULMONARE CU EOZINOFILIE

Alicia K. Gerke ■ Gary W. Hunninghake

PNEUMONITA DE HIPERSENSIBILITATE

Descrisă pentru prima dată în 1874, pneumonita de hipersensibilitate (PH) sau alveolita alergică extrinsecă reprezintă o tulburare inflamatorie a plămânului ce implică pereții alveolari și căile aeriene terminale, fiind indusă de inhalarea repetată a unor agenți organici variați de către o gazdă susceptibilă. Expresia PH depinde de factorii corelați cu susceptibilitatea gazdei și de agentul cauzator. Frecvența PH variază în raport de expunerea la mediu și antigenul specific implicat, care deseori depinde de sezon, localizarea geografică sau prezența anumitor industrii.

ETIOLOGIE

Agenții implicați cauzatori ai PH sunt diverși și îi includ pe cei enumerați în **Tabelul 9-1**. Numele comun al fiecărei boli reflectă deseori riscul ocupațional sau al activităților din timpul liber asociat cu boala respectivă. În Statele Unite, cele mai comune tipuri de PH sunt plămânul de fermier, plămânul crescătorilor de păsări și plămânul muncitorilor cu chimicale. În *plămânul fermierului*, inhalarea proteinelor, precum bacterii termofile și spori fungici care sunt prezenți în așternuturi și furaje mucegăite, este în mod obișnuit responsabilă de dezvoltarea bolii. Acești antigeni sunt probabil responsabili și de etiologia *bolii muncitorului în ciupercării* (mediu de creștere în compost mucegăit), bagasozei (trestie de zahăr mucegăită) și a expunerii legate de apă (mucegai în aparate de aer condiționat sau umidificatoare). *Plămânul de piscină* se referă la reacția de hipersensibilitate la complexul *Mycobacterium avium*, care este prezent în jacuzzi sau piscine și este diferențiată de infecția actuală. *Plămânul crescătorului de păsări* (și tulburările corelate – febra rațelor, plămânul crescătorului de curcani, plămânul de pernă din pene) este un răspuns la inhalarea proteinelor din pene și excremente. *Plămânul muncitorului cu chimicale* este un exemplu de cum chimicale simple, precum izocianații, pot cauza boli mediate imunologic. Interesant este că fumatul țigaretelor a fost asociat cu o incidență scăzută a PH; în orice caz, fumatul poate conduce la un stadiu progresiv și mai sever de PH odată ce boala este prezentă..

PATOGENEZĂ

Constatările că anticorpii precipitanți împotriva extractului de fân mucegăit s-au confirmat la mulți pacienți cu plămânul fermierului au condus la concluzia rapidă că PH este o reacție mediată de complexe imune. Investigațiile ulterioare ale PH la oameni și modele animale au oferit dovada importanței hipersensibilității mediate celular. Reacția foarte precoce (acută) este caracterizată printr-o creștere a leucocitele polimorfonucleare în alveole și căile aeriene mici. Această leziune rapidă este urmată de un influx de celule mononucleare în plămân și formarea de granuloame care par să fie rezultatul unei reacții de hipersensibilitate întârziată clasică (mediată de celulele T) la inhalarea repetată a antigenului și a materialelor active adjuvante. Studiile pe modele animale sugerează că boala este un răspuns imun mediat de T_H1 la antigen, cu interferon γ, interleukină (IL)-2 și posibil IL-8 ce contribuie la expresia bolii. Cel mai probabil, multiple citokine (incluzând IL-1β, factor de creștere transformator β [TGF-β], factor de necroză tumorală α [TNF-α] și alții) interacționează pentru a iniția PH; sursa lor include deopotrivă macrofage alveolare și limfocite T din plămân. Datele susțin o predispoziție genetică pentru dezvoltarea PH; anumite polimorfisme ale regiunii promotoare a TNF-α și ale complexului major de histocompatibilitate conferă o susceptibilitate crescută la boala crescătorului de porumbei.

După inhalarea unei particule antigenice, atracția și acumularea celulelor inflamatorii în plămân pot fi cauzate de unul sau mai multe din următoarele mecanisme: inducția moleculelor de aderiune L-selectin și E-selectin, elaborarea de către celulele dendritice de chemokină CC 1

TABELUL 9-1

EXEMPLE SELECȚIONATE DE PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILITATE (PH)

BOALA	ANTIGENUL	SURSA ANTIGENULUI
Bagasoză	Actinomicete termofile[a]	Resturi de bagasă mucegăite (trestie de zahăr)
Plămânul crescătorului sau îngrijitorului[b] de păsări	Proteine de papagali, porumbei, pui, curcani	Excremente sau pene de păsări
PH *la Cephalosporium*	Subsol contaminat (canalizare)	*Cephalosporium*
Plămânul spălătorului de brânză	*Penicillium casei*	Brânză mucegăită
Plămânul muncitorului cu chimicale[b]	Izocianați	Spumă poliuretanică, emailuri sau lacuri
Plămânul muncitorului cu cafea	Praful boabelor de cafea	Boabele de cafea
Plămânul de compost	*Aspergiullus*	Compost
Plămânul muncitorului cu detergenți	*Bacillus subtillis enzymes* (subtilizine)	Detergent
PH familială	*Bacillus subtilis*	Praf de lemn contaminat în pereți
Plămânul fermierului[b]	Actinomicete termofile[a]	Fân, grâne, silozuri mucegăite
Plămânul hrănitorului de pești	Necunoscut	Mâncare pentru pești
Plămânul muncitorului la făina de pește	Praf din făina de pește	Făina de pește
Plămânul cojocarului	Praful blănurilor de animal	Pieile de animale
Plămânul de piscină	*Cladosporium spp., Mycobacterium* avium complex	Mucegai pe tavan, apă contaminată
Plămânul umidificatoarelor sau aparatelor de aer condiționat (pneumonita de ventilație)	*Aureobasidium pullulans, Candida albicans*, Thermophilic actinomycetes[a], *Mycobacterium* spp., alte microorganisme	Apă contaminată în umidificatoare sau sisteme de aer condiționat
HP tip vară japoneză	*Trichosporon cutaneum, T. asahii* și *T. mucoides*	Praf de casă, excremente de pasăre
PH a muncitorilor din laborator	Urina șobolanilor masculi	Șobolani de laborator
Licoperdonoza	*Lycoperdom puffballs*	Spori de Lycoperdon
Plămânul lucrătorului cu malț	*Aspergillus fumigatus* și *A. clavatus*	Orz mucegăit
Boala scoarței de arțar	*Cryptostromaa corticale*	Scoarța de arțar
Plămânul muncitorului cu lichide de prelucrarea metalelor	*Mycobacterium* spp., *Pseudomonas* spp	Lichide de prelucrarea metalelor contaminate
Plămânul morarului	*Sitophilus granarius* (gărgărița de grâu)	Făină de grâu infestată
Diverse medicamente	Amiodaronă, bleomicină, efavirenz, gemcitabină, hidralazină, hidroxiuree, isoniazidă, metrotrexat, paclitaxel, penicilină, procarbazină, propranolol, riluzol, sirolimus, sulfasalazină	Medicamente
Plămânul muncitorului din ciupercării	Actinomicete termofile[a] *Hypsizygus marmoreus, Bunashimeji* și alte ciuperci toxice	Compost de ciuperci, ciuperci
Plămânul celor care iau prizat pituitar	Proteine animale	Prizat pituitar heterolog
Plămânul lucrătorului la cartofi	Actinomicete termofile[a], *Aspergillus*	Fân mucegăit lângă cartofi

(*continuare*)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 9-1

EXEMPLE SELECȚIONATE DE PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILITATE (PH) *(CONTINUARE)*

BOALA	ANTIGENUL	SURSA ANTIGENULUI
Plămânul de saună	*Aureobasidium* spp., altele	Apă din saună contaminată
Plămânul producătorului de cârnați	*Penicillinum nalgiovense*	Cârnați uscați mucegăiți
Sequoioza	*Aureobasidium*, *Graphium* spp.	Rumegușul de conifere
PH la Streptomyces albus	*Streptomyces albus*	Fertilizator contaminat
Suberoza	*Penicillinum glabrum* și *Chrysonilia sitophila*	Praf de plută
Plămânul de robinet	*Mycobacteria* spp.	Apă de la robinet contaminată
Boala acoperișului de paie	*Saccharomonospora viridis*	Ierburi și frunze uscate
Boala cultivatorului de tutun	*Aspergillus* spp.	Mucegai pe tutun
Plămânul producătorului de vin	*Botrytis cinerea*	Mucegai pe struguri
Plămânul sculptorului	*Rhizopus* spp., *Mucor* spp.	Articole din lemn contaminat
Plămânul tâmplarului	*Penicillinum* spp.	Stejar și arțar
Plămânul tăietorului de lemne	Praf de lemn, *Alternaria*	Praf de stejar, cedru, pin și mahon

[a] Speciile de actinomicete termofile includ *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *T. Saccharri*, *T. Viridis* și *T. Candidus*.

[b] Cele mai frecvente cauze de pneumonite de hipersensibilitate în Statele Unite ale Americii.

(DC-CK-1/ CCL 18) sau creșterea expresiei CXCR3/ CXCL10 de către limfocitele $CD4^+$ și $CD8^+$. Nivelurile crescute ale proteinelor Fas și FasL în plămân (care sunt de așteptat să suprime inflamația prin inducerea apoptozei celulelor T) sunt contrabalansate de expresia crescută a genei antiapoptotice inductoare *Bcl-xL*, determinând un nivel general mai scăzut al apoptozei limfocitelor pulmonare la pacienții cu PH.

Lavajul bronhoalveolar (LBA) la pacienții cu PH demonstrează consistent o creștere a limfocitelor T în lichidul de lavaj (o caracteristică observată și la pacienții cu alte afecțiuni pulmonare granulomatoase). Pacienții cu expunere recentă sau continuă la antigen pot avea o creștere a numărului de leucocite polimorfonucleare în lichidul de lavaj, care a fost asociată cu fibroza pulmonară. În PH a fost propus un rol pentru leziunea oxidantă. Mai mulți markeri ai stresului oxidativ sunt raportați cu valori crescute în timpul exacerbării PH și reduse de tratamentul cu glucocorticoizi.

PREZENTARE CLINICĂ

Tabloul clinic este al unei pneumonite interstițiale, care variază de la pacient la pacient și pare corelat cu frecvența și intensitatea expunerii la antigenul cauzal și, probabil, cu alți factori ai gazdei. Prezentarea poate fi acută, subacută sau cronică. În forma *acută*, simptome ca tuse, febră, frisoane, stare generală alterată și dispnee pot apărea la 6-8 ore după expunerea la antigen și dispar de obicei în câteva zile, dacă nu există o expunere ulterioară la antigen; deseori, seamănă foarte bine cu o stare gripală. Forma *subacută* apare deseori insidios într-o perioadă de câteva săptămâni, marcată prin tuse și dispnee și poate progresa spre cianoză și dispnee severă, necesitând spitalizare. La unii pacienți, forma subacută a bolii poate persista după o manifestare acută, în special dacă există expunere continuă la antigen. La cei mai mulți pacienți cu formă acută sau subacută de PH, simptomele, semnele și alte manifestări ale PH dispar în câteva zile, săptămâni sau luni dacă agentul cauzator nu este inhalat în continuare. Poate apărea transformarea într-o formă cronică de boală, dar frecvența unei asemenea progresii este nesigură.

Expunerea la un nivel continuu scăzut de antigen sau episoade repetate pot conduce la boală cronică cu simptome mult mai subtile, luând în calcul diagnostice tardive sau incerte pentru o perioadă lungă de timp. Aceasta poate apărea fără istoric anterior de manifestări acute sau subacute. Forma *cronică* de PH poate fi nediferențiată clinic de fibroza pulmonară în stadiile sale tardive. Simptomele includ tuse, scăderea în greutate, stare generală de rău, accentuare progresivă a dispneei. Examenul fizic poate indica raluri inspiratorii și hipocratism digital. Imagistica indică fibroză interstițială sau emfizem. Agravarea progresivă poate determina dependență de suplimentarea cu oxigen, hipertensiune pulmonară sau insuficiență respiratorie. Fibroza pulmonară este manifestarea clinică a PH cu cea mai mare valoare predictivă pentru mortalitate. Fibroza apare mai evidentă în pneumonitele de hipersensibilitate asociate cu păsările, în timp ce emfizemul este adesea mai obișnuit în cazul plămânului de fermier.

DIAGNOSTIC

Toate formele bolii pot fi asociate cu creşteri ale vitezei de sedimentare a hematiilor, proteinei C-reactive, factorului reumatoid, lactat-dehidrogenazei sau a imunoglobulinelor serice. După expunerea acută la un antigen, neutrofilia şi limfopenia sunt prezente frecvent. Eozinofilia nu este o caracteristică. Examinarea pentru *precipitine serice* împotriva antigenilor suspectaţi, cum ar fi cele enumerate în Tabelul 9-1, reprezintă o parte importantă în stabilirea diagnosticului şi trebuie realizată la orice pacient cu boală pulmonară interstiţială, în special dacă se identifică istoric de expunere sugestivă. Apariţia precipitinelor indică expunere suficientă la agentul cauzal pentru generarea unui răspuns imunologic şi este unul din criteriile majore de diagnostic; în orice caz, diagnosticul de PH nu este stabilit doar de prezenţa precipitinelor, deoarece ele sunt prezente în serurile multor indivizi expuşi la antigeni adecvaţi, şi care nu au alte dovezi de PH. Rezultatele fals negative pot apărea din cauza tehnicilor de testare nesigure sau a alegerii nepotrivite de antigeni. Extracţia antigenilor din sursa suspectată poate fi uneori utilă.

Radiografia toracică nu indică modificări specifice sau distinctive în PH. Poate fi normală chiar la pacienţi simptomatici. Fazele acute sau subacute pot fi asociate cu: infiltrate slab definite, neuniforme sau difuze, infiltrate discrete, nodulare sau cu condensarea zonelor aerate. În faza cronică, radiografia toracică indică de obicei infiltrat difuz reticulonodular. În final, se pot dezvolta leziunile în fagure de miere, pe măsură ce afecţiunea progresează. Evitarea apicală este obişnuită, sugerând că severitatea bolii se corelează cu încărcătura de antigen inhalat, dar nu există o distribuţie particulară sau un tipar clasic pentru PH. Anomaliile rar observate în PH includ revărsat pleural sau îngroşare pleurală şi adenopatie hilară semnificativă.

CT toracic cu rezoluţie mare a devenit procedura de elecţie pentru imagistica PH. Chiar dacă trăsăturile patognomonice nu au fost identificate, PH acută poate apărea cu infiltrate difuze tip „sticlă mată", tipar reticulonodular sau opacifiere alveolară confluentă. În boala subacută, predomină nodulii centrolobulari şi modificările tip „sticlă mată", iar imaginile în expir pot demonstra sechestrare de aer sau perfuzie în mozaic (Fig 9-1). Acest tipar este mai frecvent la indivizii a căror expunere la antigen este continuă, mai degrabă decât la cei la care expunerea la antigen a fost îndepărtată. În PH cronică, modificările difuze includ emfizem neuniform şi fibroză interstiţială; sunt comune şi opacităţile liniare subpleurale şi cele în fagure de miere. Aceste constatări sunt adesea similare (dar nu identice) cu cele din fibroza idiopatică pulmonară.

Testele funcţionale pulmonare în toate formele de PH pot indica un tipar restrictiv sau obstructiv cu scăderea volumelor pulmonare, deteriorarea capacităţii de difuziune şi scăderea complianţei. Poate fi observată hipoxemia de efort sau repaus. Bronhospasmul şi hiperreactivitatea bronşică sunt uneori găsite în PH acută. Prin evitarea antigenului, anomaliile funcţionale pulmonare sunt de obicei reversibile în boala acută şi subacută.

Lavajul bronhoalveolar este utilizat în anumite centre ca ajutor în evaluarea diagnosticului. O alveolită limfocitară marcată în LBA este aproape universală, deşi nu este patognomonică. Limfocitele sunt tipic activate şi arată o scădere a raportului helper/supresoare, deşi acest raport poate fi variabil, depinzând de doză şi durata expunerii.

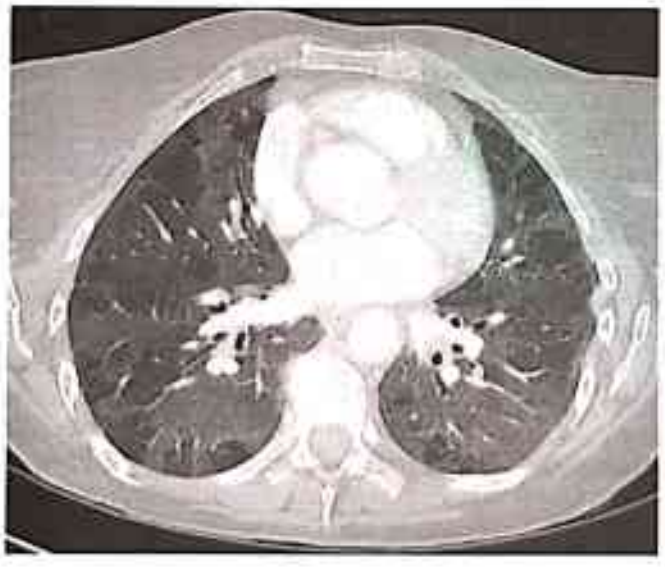


FIGURA 9-1
CT toracică a unui pacient cu pneumonită de hipersensibilitate subacută, unde se observă bilateral regiuni disparate de infiltrate tip sticlă mată într-un tipar de mozaic, concordante cu sechestrarea de aer. Acest pacient are plămânul crescătorului de păsări *(Prin amabilitatea şi cu permisiunea lui TJ Gross.)*

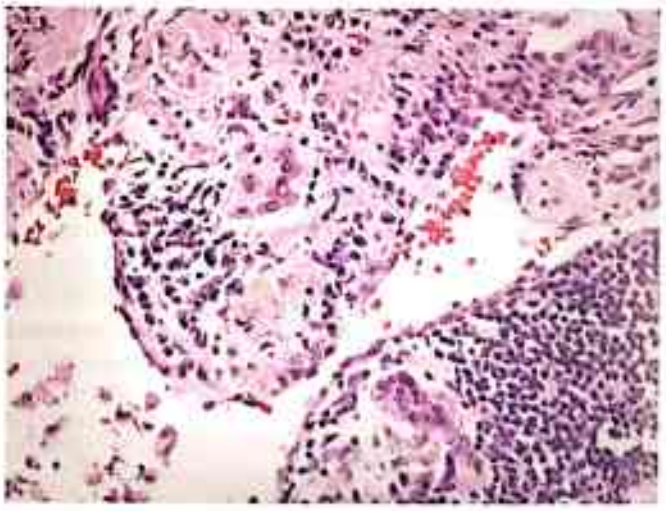


FIGURA 9-2
Biopsie pulmonară deschisă de la un pacient cu pneumonită de hipersensibilitate subacută, demonstrând granulom liber, nenecrozant, alcătuit din histocite şi celule gigante multinucleate. Se observă şi infiltrat inflamator peribronşic alcătuit din limfocite şi plasmocite. *(Prin amabilitatea şi cu permisiunea lui TJ Gross.)*

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Neutrofilia alveolară este, de asemenea, accentuată acut, dar tinde să se estompeze în absența unei expuneri recurente. Mastocitoza bronhoalveolară se poate corela cu activitatea bolii.

Biopsia pulmonară, obținută prin fibrobronhoscopie, proceduri chirurgicale sau toracoscopie, poate fi diagnostică. Chiar dacă histopatologia este distinctivă, ea poate fi nepatognomonică pentru PH (**Fig. 9-2**). Când biopsia este realizată în timpul fazei active a bolii, constatările tipice includ infiltrat alveolar interstițial ce constă în plasmocite, limfocite și eozinofile și neutrofile ocazional, de obicei, însoțite de granuloame libere, necazeoase peribronșice. Un anumit grad de bronșiolită este descoperit în aproximativ jumătate din cazuri. Rareori, bronșiolita obliterantă cu pneumonie în organizare (BOOP) (Cap. 19) poate fi prezentă. În boala subacută, triada: bronșiolită cu mononucleare, infiltrate interstițiale de limfocite și plasmocite, granuloame parenchimatoase unice, nenecrozante, distribuite aleator, fără implicarea peretelui vascular, este concordantă cu PH. Poate fi prezentă fibroza interstițială, dar mult mai des este ușoară în fazele inițiale ale bolii. PH cronică are o morfopatologie variabilă și poate semăna cu pneumonia interstițială nespecifică, pneumonia în organizare sau pneumonia interstițială obișnuită; granuloamele pot fi prezente sau nu. Fibroza centrolobulară, inflamația peribronșică cu fibroză și emfizemul sunt comune.

O *regulă de predicție* pentru diagnosticul clinic al PH a fost dezvoltată de Grupul internațional de Studiu al PH. Șase predictori importanți ai PH (expunerea la un antigen cunoscut, anticorpi predictori pozitivi la antigen, episoade recurente ale simptomatologiei, crackmente inspiratorii, simptome dezvoltate la 4-8 ore după expunere și scădere în greutate) au fost dezvoltați retrospectiv, apoi validați într-o cohortă separată. Paradigma de diagnostic are o valoare crescută predictibilă în diagnosticul PH, fără nevoia analizelor invazive. În cazurile în care doar o parte din criterii sunt îndeplinite, diagnosticul este mai puțin sigur. Este clar, oricum, că diagnosticul PH este stabilit pe (1) simptome consistente, constatări fizice, teste funcționale pulmonare și investigații radiologice; (2) istoric de expunere la un antigen recunoscut; și (3) ideal, identificarea unui anticorp la acel antigen. Simptomele de la reexpunerea la antigenul suspectat susțin, de asemenea, diagnosticul. În anumite circumstanțe, LBA și/sau biopsia pulmonară pot fi necesare. Cel mai important instrument în diagnosticul PH continuă să rămână un indice mare de suspiciune.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Deseori, PH cronică poate fi dificil de deosebit de un număr de alte boli interstițiale pulmonare (Cap. 19). Istoricul negativ de utilizare a medicamentelor relevante și nicio dovadă a unei boli sistemice exclud de obicei prezența unei boli pulmonare induse de medicamente sau o boală vasculară colagenică. LBA arată deseori predominanța neutrofilelor în fibroza pulmonară idiopatică și predominanța limfocitelor CD4+ în sarcoidoză. Limfadenopatia hilară/paratraheală sau dovada implicării multisistemice favorizează, de asemenea, diagnosticul de sarcoidoză. La anumiți pacienți, o biopsie pulmonară poate fi necesară pentru diferențierea PH cronice de alte boli interstițiale. Boala pulmonară asociată cu PH acută sau subacută poate semăna clinic cu alte boli care se manifestă cu simptome sistemice și infiltrate pulmonare recurente, inclusiv micoze bronhopulmonare alergice și alte pneumonii eozinofilice. Pneumonia eozinofilică este deseori asociată cu astmul și este caracterizată prin eozinofilie periferică; niciuna din aceste trăsături nu caracterizează PH. Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) este cel mai comun exemplu de micoză alergică bronhopulmonară și uneori se confundă cu PH, din cauza prezenței anticorpilor precipitanți anti-*Aspergillus fumigatus*. ABPA este asociată cu astmul alergic (atopic). PH acută poate fi confundată cu sindromul toxic la pulberi organice (STPO), o afecțiune care este mult mai frecventă decât PH. Acesta urmează rapid expunerii la pulberi organice și este caracterizat prin febră temporară și mialgii, cu sau fără tuse și dispnee. Precipitinele serice sunt absente și radiografiile toracice sunt de obicei normale. Această diferențiere este importantă, STPO fiind o tulburare auto-limitată, fără sechele semnificative pe termen lung, în timp ce expunerea continuă la antigen în PH poate determina dizabilitate permanentă. Expunerea masivă la silozuri mucegăite determină un sindrom numit *micotoxicoză pulmonară*, cu febră, frisoane, tuse și prezența infiltratelor pulmonare în puține ore de la expunere. O sensibilizare anterioară nu este necesară și sunt absente precipitinele la *Aspergillus*, agentul cauzal suspectat.

TRATAMENT Pneumonita de hipersensibilitate

Deoarece tratamentul efectiv depinde în mare măsură de evitarea antigenului, identificarea agentului cauzal și a sursei sale sunt esențiale. Acest lucru este posibil de obicei dacă specialistul urmărește un istoric ocupațional și de mediu detaliat sau, dacă este necesar, vizitează mediul pacientului. Metoda cea mai simplă de evitare a agentului incriminat este îndepărtarea pacientului din mediul respectiv sau eliminarea sursei agentului din mediul pacientului. Această recomandare nu se poate respecta ușor, având în vedere că schimbă complet stilul de viață și traiul pacientului. În multe cazuri, sursa expunerii (păsări, umidificatoare, mucegaiuri etc.) poate fi îndepărtată. Măști pentru polen, respiratoare personale pentru praf, căști pentru curenții de aer și căști de ventilație cu furnizare de aer proaspăt sunt mijloace eficiente de purificare a aerului inhalat. Dacă simptomele sunt recurente sau anomaliile fiziologice progresează în ciuda acestor măsuri, trebuie urmărite alte măsuri mai eficiente de evitare a expunerii la antigen. Forma cronică a PH rezultă tipic din expunere redusă sau recurentă timp de mai multe luni până la câțiva ani și boala pulmonară poate fi parțială sau com-

plet ireversibilă. Acești pacienți sunt de obicei sfătuiți să evite orice contact posibil cu agentul provocator.

Pacienții cu formă *acută*, recurentă de PH, de obicei, se refac fără să aibă nevoie de glucocorticoizi. PH *subacută* poate fi asociată cu simptome severe și deteriorare fiziologică semnificativă și poate continua să progreseze timp de mai multe zile, în ciuda spitalizării. Stabilirea urgentă a diagnosticului și instituirea promptă a tratamentului cu glucocorticoizi sunt indicate în asemenea cazuri. Prednison în doză de 1mg/kg pe zi sau echivalentul său este continuat 7-14 zile și apoi doza se scade în următoarele 2-6 săptămâni într-o măsură care depinde de statusul clinic al pacientului. Pacienții cu PH *cronică* se pot reface gradual fără terapie, în urma controlului mediului. La mulți pacienți, în orice caz, o probă terapeutică de prednison poate fi utilă pentru obținerea reversibilității maximale a bolii pulmonare. După terapia inițială cu prednison (1 mg/kg pe zi timp de 2-4 săptămâni), medicamentul se scade la doza cea mai mică ce va menține statusul funcțional al pacientului. Mulți pacienți nu vor necesita sau beneficia de terapie pe termen lung, dacă nu mai apar expuneri ulterioare la antigen. Chiar dacă o cură scurtă de corticosteroizi a arătat că accelerează recuperarea din stadiul acut, terapia cu glucocorticoizi nu pare să aibă efect asupra prognosticului pe termen lung al plămânului fermierului. Ameliorarea funcției pulmonare poate continua timp de câteva luni până la câțiva ani.

INFILTRATELE PULMONARE CU EOZINOFILIE

Infiltratele pulmonare cu eozinofilie (IPE, pneumonii eozinofilice) includ sindroame individuale distincte caracterizate prin infiltrate pulmonare eozinofilice și, frecvent, eozinofilie sangvină periferică. De când Loeffler a realizat prima descriere a sindromului benign, tranzitoriu al infiltratelor pulmonare migratorii și eozinofiliei sangvine periferice de cauză necunoscută, acest grup de tulburări a fost mărit cu includerea mai multor boli cu etiologie deopotrivă cunoscută și necunoscută (**Tabelul 9-2**). Aceste boli pot fi considerate boli pulmonare mediate imunologic, dar nu trebuie confundate cu PH, în care eozinofilia *nu* este o caracteristică. În diferențierea etiologiilor acestui grup eterogen de tulburări pulmonare, sunt esențiale realizarea unui istoric extins și o examinare completă a tuturor sistemelor organismului.

Când o pneumonie eozinofilică este asociată cu astm bronșic, este important să se determine dacă pacientul are astm atopic și tegumentul cu pustule și eritem reactiv la *Aspergillus* sau alți agenți fungici relevanți. Dacă da, trebuie căutate alte criterii pentru diagnosticul de aspergiloză bronhopulmonară alergică (**Tabelul 9-3**) sau altele, exemple rare de micoze alergice bronhopulmonare, cum ar fi cele cauzate *de Penicillium, Candida, Curvularia* sau *Helminthosporium* spp. *A. fumigatus* este cauza cea mai comună a ABPA. Radiografia toracică în ABPA poate indica infiltrate recurente, tranzitorii sau poate sugera prezența bronșiectaziei proximale. CT toracic cu rezoluție mare este o tehnică sensibilă, neinvazivă pentru recunoașterea bronșiectaziei proximale. Astmul bronșic al ABPA probabil implică hipersensibilitate mediată de IgE, în timp ce bronșiectaziile asociate cu această tulburare se crede că rezultă din depunerea unor complexe imune în căile aeriene. Tratamentul adecvat necesită de obicei utilizare pe termen lung a glucocorticoizilor sistemici. Alt proces eozinofilic asociat cu astmul este sindromul Churg-Strauss sau angeita granulomatoasă alergică, ce se manifestă cu vasculită eozinofilică necrozantă și infiltrație eozinofilică în multiple organe, inclusiv plămâni.

Un istoric de călătorie sau dovada imigrării recente trebuie să ia în considerare tulburări asociate cu paraziți. *Eozinofilia tropicală* este de obicei caracterizată de infecție filarială; în orice caz, pneumoniile eozinofilice apar și la alți

TABELUL 9-2

INFILTRATE PULMONARE CU EOZINOFILIE
Etiologie cunoscută
Micoze bronhopulmonare alergice
Infestații parazitare
Reacții medicamentoase
Sindromul eozinofilie-mialgie
Idiopatice
Sindromul Loeffler
Pneumonia eozinofilică acută
Pneumonia eozinofilică cronică
Granulomatoza alergică din sindromul Churg-Strauss
Sindromul hipereozinofilic

TABELUL 9-3

CRITERII DE DIAGNOSTIC AL ASPERGILOZEI BRONHOPULMONARE ALERGICE (ABPA)
Criterii majore de diagnostic
Astm bronșic
Infiltrate pulmonare
Eozinofilie periferică (> 1000/μL)
Reacție cutanată imediată la *Aspergillus fumigatus*
Precipitine serice la *A. fumigatus*
IgE serice crescute
Bronșiectazie centrală
Alte criterii diagnostice
Istoric de dopuri maronii în spută
Cultură de *A. Fumigatus* din spută
Anticorpi specifici din clasele IgE (și IgG) crescuți pentru *A. fumigatus*

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

paraziți, cum ar fi *Ascaris* spp., *Ancyclostoma* spp., *Toxocara* spp. și *Strongyloider sterocoralis*. Eozinofilia tropicală din cauza *Wuchereria bancrofti* sau *W. Malayi* apare mai frecvent în Asia de Sud, Africa și America de Sud și se tratează cu succes cu dietilcarbamazină. În Statele Unite, *Strongyloides* este endemic în regiunile sud-estică și Apalași. Chiar și în cazurile călătoriilor cunoscute în străinătate, identificarea agentului cauzator nu este întotdeauna posibilă, fapt exemplificat în 18 cazuri (două fatale) de pneumonie eozinofilică acută raportată în rândul personalului militar cu acțiuni în Irak.

În Statele Unite, *pneumoniile eozinofilice induse de medicamente* sunt cele mai comune cauze ale infiltratelor pulmonare eozinofilice. Acestea sunt exemplificate de reacții acute la nitrofurantoină, care pot începe de la două ore până la 10 zile după administrare, cu simptome de tuse uscată, febră, frisoane, dispnee; poate apărea și revărsat pleural eozinofilic însoțit de infiltrate pulmonare neuniforme sau difuze. Alte medicamente asociate cu pneumoniile eozinofilice includ sulfonamide, peniciline, clorpropamidă, tiazide, antidepresive triciclice, hidralazină, săruri de aur, izoniazidă, indometacină și altele. Un caz a identificat terapia cu anticorpi monoclonali anti-TNF-α ca fiind cauza pneumonitei eozinofilice. Tratamentul constă în retragerea medicamentului sau a toxinelor incriminate și utilizarea de glucocorticoizi, dacă este necesar.

Grupul pneumoniilor eozinofilice primare (idiopatice) constă din boli cu severitate variată. *Sindromul Loeffler* a fost original raportat ca o pneumonie eozinofilică acută, benignă, de cauză necunoscută, caracterizată prin infiltrate pulmonare migratorii și manifestări clinice minime. La anumiți pacienți, aceste caracteristici clinice demonstrează că sunt secundare unor paraziți sau medicamente. *Pneumonia eozinofilică acută* este o boală febrilă acută idiopatică având o durată mai mică de 7 zile, cu hipoxie severă, infiltrate pulmonare, revărsat pleural, fără istoric de astm. Lichidul de LBA arată peste 25% eozinofile (în mod normal, mai puțin de 2% la nefumători); în orice caz, eozinofilia periferică tinde să se dezvolte mai târziu în cursul bolii și poate să nu fie aparentă la prezentarea inițială. *Pneumonia eozinofilică cronică* prezintă simptome sistemice semnificative, precum febra, frisoanele, transpirațiile nocturne, tusea, anorexia și scăderea în greutate, timp de mai multe săptămâni până la luni. Radiografia pulmonară indică în mod tipic infiltrat periferic, iar testele funcționale pulmonare indică obstrucție. Eozinofilia din sângele periferic și LBA este mult mai pronunțată decât în forma acută. Anumiți pacienți au, de asemenea, astm bronșic intrinsec sau nonalergic. Atât în boala acută, cât și în cea cronică, după inițierea terapiei cu glucocorticoizi este de obicei observată dispariția dramatică a simptomelor și a modificărilor de pe radiografia toracică. În contrast cu pneumonia eozinofilică acută, pneumonia eozinofilică cronică tinde să fie repetitivă și poate necesita tratament repetat.

Sindromul hipereozinofilic este caracterizat de prezența a > 1500 de eozinofile pe microlitru de sânge periferic timp de 6 luni sau mai mult; lipsa dovezilor pentru cauze parazitare, alergice sau alte cauze cunoscute de eozinofilie; semnele și simptomele disfuncției multiple de organe. Manifestări concordante sunt eozinofilia în sânge și în măduva osoasă și infiltrare tisulară de eozinofile relativ mature. Cordul poate fi implicat cu anomalii ale valvei tricuspide sau fibroză endomiocardică și cardiomiopatie restrictivă, biventriculară. Alte organe afectate în mod tipic sunt plămânii, ficatul, splina, tegumentul și sistemul nervos. Terapia tulburării constă în glucocorticoizi și/sau hidroxiuree, plus terapia necesară disfuncției cardiace, care poate fi responsabilă frecvent de mare parte din morbiditatea și mortalitatea în acest sindrom. Eozinofilia pulmonară a fost, de asemenea, asociată cu limfomul cu celule T și a fost raportată după *transplantul pulmonar* și *de măduvă osoasă*.

TABLOUL GLOBAL AL PNEUMONITELOR DE HIPERSENSIBILITATE ȘI INFILTRATELOR PULMONARE CU EOZINOFILIE

PH este mai răspândită în afara Statelor Unite decât în interiorul lor și gama răspunsurilor la antigeni este diferită. Pe plan internațional, plămânul crescătorului de păsări este cea mai frecventă formă de PH. Mai degrabă decât asocierea cu expunerea din timpul liber, practicile de creștere a păsărilor, supuse atenției prin amenințarea emergentă a gripei aviare, conduc la expunere substanțială a lucrătorilor implicați în creșterea și prelucrarea puilor. Acest lucru crește enorm expunerea la antigen, comparativ cu muncitorii din SUA și mărește riscul de PH. Important, este cea mai comună cauză de PH pediatrică și a fost raportată la și persoane cu vârsta de 4 ani, prezentându-se ca tuse cronică.

Plămânul fermierului, una din cele mai vechi cauze raportate de PH, pare să fie în descreștere la nivel mondial. Acest lucru este probabil ca răspuns la schimbarea practicilor agricole; creșterea utilizării de măști și bariere impermeabile în depozitele de fân a redus expunerea și proliferarea bacteriilor termofile și, astfel, și PH.

Manifestările internaționale ale PH seamănă cu cele ale bolii din SUA. Multe națiuni industrializate au raportat PH în creștere din cauza micobacteriilor și a *Pseudomonas* din lichidele contaminate pentru prelucrarea metalelor. Prevalența acestor contaminanți de mediu depinde mult de practicile de igienă de la locul de muncă. Anumite forme de PH sunt aproape exclusiv limitate geografic, precum tipul de vară al pneumonitei de hipersensibilitate din Japonia de la expunerea la *Trichisporon cutaneum* asociat cu păsările. De asemenea, pneumonitele muncitorilor cu plută (suberoză), cauzate de expunerea la plută contaminată, este aproape exclusiv întâlnită în Spania și Europa sudică, din cauza industriei regionale de plută. În orice caz, unul din agenții cauzatori (*Chrysonilia sitophila*) este, de asemenea, raportat ca antigen în bolile pulmonare asociate cu exploatarea forestieră în Canada. În Spania, *esparto*, un membru al familiei ierburilor, este folosită ca fibră pentru țesutul

covoarelor, coşurilor şi frânghiilor; este, de asemenea, încorporat în construcţia tencuielii tradiţionale. În ambele sale utilizări, a fost asociat cu PH (cel mai probabil din cauza contaminării cu *A. fumigatus*), din nou limitat geografic, din cauza utilităţii produsului, nu din cauza antigenului fungic subiacent. Expunerea la ciuperci exotice este mai mare în Asia decât în Statele Unite şi acest lucru a fost recent corelat cu cazurile de PH.

Infiltratele pulmonare cu eozinofilie sunt mai mari la nivel internaţional decât în SUA. În acest caz, infestaţiile parazitare sunt mult mai comune decât boala pulmonară indusă de medicamente, dar manifestările sunt similare.

MENŢIUNE

Recunoaştem contribuţia dr. Joel. N. Kline la acest capitol din ediţia a XVII-a din Harrisson's Principles of Internal Medicine.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 10

BOLI PULMONARE OCUPAȚIONALE ȘI LEGATE DE MEDIU

John R. Balmes ■ Frank E. Speizer

Bolile pulmonare ocupaționale și legate de mediu sunt dificil de diferențiat de cele de origine neambientală. Teoretic, toate categoriile majore de boli pulmonare pot fi cauzate de agenți de mediu, iar bolile legate de mediu se prezintă clinic într-o manieră nedistinctivă de cele în care boala nu este cauzată de asemenea agenți. În plus, etiologia multor boli poate fi plurifactorială: factori ocupaționali și de mediu pot interacționa cu alți factori (precum fumatul și riscul genetic). Deseori, doar după realizarea unui istoric atent al expunerii, sunt descoperite locul de muncă sau expunerea generală la mediu ce stau la baza afecțiunii.

De ce este cunoașterea etiologiei ocupaționale sau ambientale atât de importantă? Managementul pacientului și prognosticul sunt influențate semnificativ de această cunoaștere. De exemplu, pacienții cu astm ocupațional sau pneumonite de hipersensibilitate nu pot fi îngrijiți de multe ori adecvat fără încetarea expunerii la agentul cauzator. Stabilirea cauzei poate avea implicații legale și financiare semnificative pentru un pacient care nu mai poate lucra la locul de muncă actual. Alte persoane expuse pot fi identificate ca având această boală sau pot fi prevenite să o dobândească. În plus, pot fi identificate noi asocieri între expunere și boală (ex. boala plămânului muncitorului cu fibre de nailon și bronșiolita obliterantă indusă de diacetil).

Chiar dacă proporția exactă a bolii pulmonare din cauza factorilor ocupaționali și de mediu este necunoscută, un număr mare de indivizi prezintă risc. De exemplu, se estimează că 15-20% din totalul adulților cu astm și bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) au drept cauză factori ocupaționali.

ANAMNEZĂ ȘI EXAMEN FIZIC

Istoricul medical al pacientului este de o importanță deosebită în evaluarea oricărei potențiale expuneri ocupaționale sau de mediu. Ancheta despre practicile specifice muncii trebuie să includă întrebări privind contaminanți specifici implicați, prezența unor pulberi vizibile, parfumuri chimice, dimensiunea și ventilația spațiilor de muncă, folosirea echipamentului de protecție respiratorie. Asocierea temporală dintre expunerea la muncă și simptome poate oferi indicii despre o boală corelată cu ocupația. În plus, pacientul trebuie chestionat despre surse alternative de expunere la potențiali agenți toxici, inclusiv hobby-uri, caracteristicile locuinței, expunerea la fumat pasiv și apropierea de zone cu trafic sau industriale. Trebuie avute în vedere și expunerile pe termen scurt și lung la agenți potențial toxici în trecutul îndepărtat.

Muncitorii din Statele Unite au dreptul să cunoască potențialele pericole la locul de muncă, după reglementările Administrației pentru Sănătate și Siguranță Ocupațională (Occupational Safety and Health Administration – OSHA). Angajatorii trebuie să ofere informații specifice despre agenții potențial periculoși din produsele folosite prin fișele de date de siguranță a materialelor, precum și prin traininguri despre echipamentele de protecție a personalului și procedurile de control al mediului. Materiale informative afișate la locul de muncă pot atenționa asupra substanțelor periculoase. În orice caz, introducerea noilor proceduri și/sau compuși chimici poate modifica expunerea semnificativ și de multe ori doar angajatul de pe linia de producție este conștient de schimbare. Pentru un medic specialist care îngrijește un pacient cu o boală legată de ocupație, o vizită la locul de muncă poate fi foarte instructivă. Alternativ, un muncitor afectat poate cere o inspecție a OSHA.

Examinarea fizică a pacienților cu boală pulmonară legată de mediu poate ajuta determinarea naturii și severității afecțiunii pulmonare, dar, de obicei, nu contribuie cu informații care să puncteze o etiologie specifică.

TESTE FUNCȚIONALE PULMONARE ȘI IMAGISTICĂ TORACICĂ

Expunerile la pulberi organice și anorganice pot cauza boală pulmonară interstițială care se se manifestă cu un tipar restrictiv și poate scădea capacitatea de difuziune

(Cap. 5). Similar, expunerile la un număr de pulberi organice sau agenți chimici pot determina astm ocupațional sau BPOC care se caracterizează prin obstrucția căilor aeriene. Măsurarea modificării volumului expirator forțat (VEMS), înainte și după un schimb de lucru poate fi utilizată pentru detectarea unui răspuns bronhoconstrictor acut. De exemplu, o scădere acută a VEMS în primul schimb de lucru din săptămână este o caracteristică a muncitorilor la textile de bumbac cu bisinoză (tulburare obstructivă a căilor aeriene cu caracteristici deopotrivă de astm și bronșită cronică).

Radiografia toracică este utilă în detectarea și monitorizarea răspunsului pulmonar la pulberi minerale, anumite metale și pulberi organice capabile de inducerea pneumonitelor de hipersensibilitate. Clasificarea Internațională a Radiografiilor de Pneumoconioze a Organizației Internaționale a Muncii (ILO) clasifică radiografiile toracice după natura și dimensiunea opacităților observate și după extinderea implicării parenchimului. În general, opacitățile mici rotunde sunt observate în silicoză sau pneumoconioza muncitorului cu cărbune și opacitățile mici liniare sunt observate în azbestoză. Abundența acestor opacități este calculată prin folosirea unei scheme de 12 puncte. Deși util pentru studii epidemiologice și screeningul unui număr mare de muncitori, sistemul ILO poate fi problematic când este aplicat unei singure radiografii toracice a unui muncitor. În cazul pulberilor care determină opacități rotunde, gradul implicării pe radiografia toracică poate fi extins, în timp ce funcția pulmonară poate fi afectată doar minimal. În schimb, în pneumoconiozele care determină opacități liniare, neregulate, ca cele observate în azbestoză, radiografia poate conduce la subaprecierea severității afectării până relativ târziu în această boală. Pentru pacienții cu istoric de expunere la azbest, tomografia computerizată convențională (CT) este mult mai sensibilă la detectarea unei îngroșări pleurale și CT cu rezoluție mare îmbunătățește detectarea azbestozei.

Alte proceduri care pot fi utile în identificarea rolului expunerii la mediu în cauzarea bolilor pulmonare includ evaluarea concentrațiilor metalelor grele în urină (cadmiu la muncitorii din fabricile de baterii), testare cutanată sau titrarea anticorpilor IgE specifici pentru dovada hipersensibilității imediate la agenții capabili să inducă astmul ocupațional (antigenii din făină la brutari), titrarea anticorpilor precipitanți IgG pentru agenții capabili să cauzeze pneumonitele de hipersensibilitate (antigen de porumbel la crescătorii de păsări) și testarea pentru reacții imune mediate celular specific (testarea proliferării limfocitelor la beriliu la muncitorii din domeniul nuclear sau testul la tuberculină la personalul din sistemul de îngrijiri medicale). Uneori, poate fi necesară o bronhoscopie pentru obținerea biopsiilor transbronșice din țesutul pulmonar, pentru diagnosticul histologic (berilioză cronică). Rareori, poate fi necesară chirurgia toracoscopică video-asistată pentru a obține probe mai mari din țesutul pulmonar, pentru determinarea diagnosticului specific al bolilor pulmonare induse de mediu (pneumonite de hipersensibilitate sau pneumonita interstițială cu celule gigant din cauza expunerii la cobalt).

EVALUAREA EXPUNERII

Dacă sunt disponibile date sigure despre probe din mediu, informația trebuie folosită la evaluarea expunerii pacientului. Deoarece multe boli cronice rezultă din expunerea pe parcursul mai multor ani, măsurătorile curente de mediu trebuie combinate cu istoricul profesional, pentru a ajunge la estimarea privind expunerea anterioară.

În situațiile în care expunerea individuală la agenți specifici – fie la locul muncă, sau prin poluanții ambientali – a fost determinată, caracteristicile chimice și fizice ale agenților respectivi afectează atât doza inhalată, cât și locul depunerii în tractul respirator. Gazele hidrosolubile, precum amoniacul și dioxidul de sulf, sunt absorbite de lichidul de pe mucoasa căilor aeriene superioare și proximale și, astfel, tind să producă răspunsuri iritative și bronhoconstrictoare. În schimb, dioxidul de azot și fosgenul, care sunt mai puțin solubile, pot penetra bronhiolele și alveolele în cantități suficiente pentru a produce pneumonite chimice acute care pot amenința viața pacientului.

Trebuie luată în calcul și dimensiunea particulelor contaminante din aer. Din cauza vitezei de decantare în aer, particulele cu diametru >10-15 μm nu penetrează dincolo de nas și gât. Particulele cu dimensiuni < 10 μm sunt depozitate sub laringe. Aceste particule sunt împărțite în trei fracții de dimensiuni, pe baza caracteristicilor dimensiunii și sursei. Particulele de ~ 2,5-10 μm (fracțiunea grosieră) conțin elemente crustale, cum ar fi dioxid de siliciu, aluminiu și fier. Aceste particule se depozitează în cea mai mare parte în arborele traheobronșic. Chiar dacă masa totală a probei ambientale este dominată de aceste particule respiratorii mai mari, numărul particulelor și, astfel, suprafața ariei în care agenții potențial toxici se pot depozita și pot fi purtați spre căile respiratorii inferioare, este dominată de particule <2,5 μm (fracțiune fină). Aceste particule fine sunt create în primul rând prin arderea combustibililor fosili sau procese industriale la temperaturi foarte ridicate, determinând produse de condensare de la gaze, fumuri și vapori. Cele mai mici particule, cu dimensiuni <0,1 μm, reprezintă fracțiunea ultrafină și alcătuiesc numărul cel mai mare de particule; ele tind să rămână în fluxul de aer și sunt depozitate în plămân doar aleator, când vin în contact cu pereții alveolari. Dacă se depun, în orice caz, particulele de acest ordin de mărime pot penetra în circulație și pot fi purtate în locuri extrapulmonare. Noile tehnologii creează particule de această dimensiune („nanoparticule") pentru utilizare în multe aplicații comerciale. Pe lângă caracteristicile dimensiunii particulelor și solubilității gazelor, actuala compoziție chimică, proprietățile mecanice, imunogenitatea sau infecțiozitatea materialelor inhalate determină în mare parte natura bolilor descoperite în rândul persoanelor expuse.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

EXPUNEREA OCUPAȚIONALĂ ȘI BOALA PULMONARĂ

Tabelul 10-1 oferă pe larg categoriile expunerii la locul de muncă și bolile asociate cu expunerea cronică în industriile respective.

BOLILE LEGATE DE AZBEST

Azbestul este un termen generic pentru mai mulți silicați minerali diferiți, inclusiv crizolit, amozit, antofilit și crocidolit. Pe lângă muncitorii implicați în realizarea produselor din azbest (minerit, frezare și producție), mulți lucrători în construcții navale și construcții, inclusiv instalatorii de conducte și producătorii de cazane, au fost expuși ocupațional din cauză că azbestul a fost intens folosit în timpul secolului al XX-lea pentru proprietățile de izolare termică și electrică. Azbestul a fost utilizat în producerea textilelor rezistente la foc, a cimentului și gresiei și a materialelor de fricțiune, cum ar fi garniturile de frână și ambreiaj.

Expunerea la azbest nu este limitată la persoanele care iau contact direct cu materialul. Cazuri de boală legată de azbest au fost întâlnite la indivizi doar cu expunere din jur, precum vopsitori și electricieni care au lucrat alături de muncitorii de izolație într-un șantier naval. Expunerea comunitară a rezultat din folosirea exploatărilor miniere care conțin azbest și a morilor ca depozite, suprafață de drum și

TABELUL 10-1

CATEGORII DE EXPUNERE OCUPAȚIONALĂ ȘI AFECȚIUNI RESPIRATORII ASOCIATE

EXPUNERI OCUPAȚIONALE	NATURA RĂSPUNSURILOR RESPIRATORII	COMENTARIU
Pulberi anorganice		
Azbest: minerit, prelucrare, construcții, reparații de nave	Fibroză (azbestoză), boală pleurală, cancer, mezoteliom	Teoretic, tot mineritul și construcțiile noi cu azbest realizate în țările în curs de dezvoltare
Dioxidul de siliciu: minerit, tăierea pietrei, sablare, industrie extractivă	Fibroză (silicoză), fibroză masivă progresivă (FMP), cancer, tuberculoză, bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC)	Protecție îmbunătățită în Statele Unite, risc persistent în țările în curs de dezvoltare
Praf de cărbune: minerit	Fibroză (pneumoconioza minerului din minele de cărbune), FMP, BPOC	Riscul persistă în anumite zone din Statele Unite, în creștere în țările unde se deschid mine noi
Beriliu: prelucrarea aliajelor pentru industriile de tehnologie înaltă	Pneumonită acută (rar), boală granulomatoasă cronică, cancer pulmonar (puternic suspectat)	Risc persistent în industriile de tehnologie înaltă
Alte metale: aluminiu, crom, cobalt, nichel, titan, carbură de tungsten sau „metale grele" (conțin cobalt)	Varietate largă de afecțiuni, de la pneumonită acută la cancer pulmonar și astm	Boli noi apar odată cu dezvoltarea noilor procese
Pulberi organice		
Praf de bumbac: frezare, prelucrare	Bisinoza (sindrom asemănător astmului), bronșite cronice, BPOC	Risc în creștere în țările în curs de dezvoltare, cu scădere în Statele Unite, după cum locurile de muncă se mută în străinătate
Praf de cereale: agenți de elevare, lucrători portuari, măcinare, morari, bucătari	Astm, bronșită cronică, BPOC	Risc mai mult la segmentul populațional migrator
Alte prafuri agricole: spori fungici, produse vegetale, fragmente de insecte, fire de păr de animal, fecale de animale și rozătoare, endotoxine, microorganisme, polen	Pneumonită de hipersensibilitate (plămânul fermierului), astm, bronșită cronică	Important în rândul segmentului migrator, dar apare și la expunerea la domiciliu
Chimicale toxice: varietate largă a industriilor, vezi Tabelul 10-2	Astm, bronșită cronică, BPOC, pneumonită de hipersensibilitate, pneumoconioză și cancer.	Risc redus în caz de pericole recunoscute; risc în creștere în țările în curs de dezvoltare unde practicile de lucru controlate sunt mai puțin stricte
Alți agenți respiratori din mediu: uraniu, radon, fumat pasiv, hidrocarburi policiclice, fumul de biomasă, gaze de eșapament, fum de sudură, finisarea lemnului	Expunerile ocupaționale estimate cu o contribuție de până la 10% la toate cancerele pulmonare; bronșită cronică, BPOC și fibroză	Expuneri interioare importante; în țările în curs de dezvoltare, fumul de biomasă este un risc major de BPOC în rândul femeilor.

materiale pentru locuri de joacă (ex. Libby, Montana, locul unei mine de vermiculit în care minereul era contaminat cu azbest. În sfârșit, expunerea se poate produce prin perturbarea azbestului care apare natural (ex. din creșterea dezvoltării rezidențiale la poalele Munților Sierra în California).

Azbestul a fost înlocuit masiv în țările dezvoltate cu fibre minerale sintetice, precum fibra de sticlă și fibrele ceramice refractare, dar continuă să fie folosit din ce în ce mai mult în țările în curs de dezvoltare. În ciuda regulilor OSHA care cer pregătire adecvată pentru orice muncitor expus potențial la azbest, expunerea continuă în rândul lucrătorilor din demolări instruiți și protejați inadecvat. Efectele majore ale expunerii la azbest asupra sănătății sunt fibroza pleurală și pulmonară, cancerele tractului respirator și mezoteliomul pleural și peritoneal.

Azbestoza este o boală fibrozantă interstițială difuză a plămânului care este corelată direct cu intensitatea și durata expunerii. Boala seamănă cu alte forme de fibroză interstițială difuză (Cap. 19). De obicei, expunerea moderată spre severă a avut loc timp de cel puțin 10 ani înainte ca boala să devină manifestă și poate apărea după expunerea la orice tipuri de fibre azbestiforme. Mecanismele prin care fibrele de azbest induc fibroza pulmonară nu sunt complet înțelese, dar este cunoscut că implică leziuni oxidative din cauza generării de specii reactive de oxigen din metalele de tranziție de pe suprafața fibrelor, ca și din celulele angajate în fagocitoză.

Radiografia toracică poate fi utilizată pentru detectarea manifestărilor pulmonare ale expunerii la azbest. Expunerea anterioară este indicată specific de plăcile pleurale, care sunt caracterizate fie de îngroșarea, fie de calcificarea pleurei parietale, în special în câmpurile inferioare ale plămânului, pe diafragm și limita cardiacă. Fără manifestări adiționale, plăcile pleurale implică doar expunere, nu afectare pulmonară. Pot apărea și revărsatele pleurale benigne. Lichidul este un exsudat tipic seros sau sangvinolent. Revărsatul poate fi lent progresiv sau se poate resorbi spontan. Opacitățile neregulate sau lineare, dovada azbestozei, care sunt observate inițial în câmpurile inferioare ale plămânului și se răspândesc în câmpurile mijlocii și superioare, apar pe măsură ce boala progresează. În anumite cazuri sunt observate o limită cardiacă dreaptă neclară sau apariția de opacități tip „sticlă mată" în câmpurile pulmonare. În situațiile în care modificările radiologice sunt mai puțin evidente, HRCT poate arăta modificări distincte ale curbiliniilor subpleurale de 5-10 mm lungime care par a fi paralele cu suprafața pleurală (**Fig. 10-1**).

Testele funcționale pulmonare în azbestoză indică un tipar restrictiv cu o scădere a volumelor pulmonare și a capacității de difuziune. Poate exista, de asemenea, dovada obstrucției ușoare a fluxului aerian (din cauza fibrozei peribronșice).

Nu este disponibilă nicio terapie specifică pentru managementul pacienților cu azbestoză. Îngrijirea de susținere este aceeași ca aceea oferită unui pacient cu fibroză interstițială difuză de orice cauză. În general, cazurile nou diagnosticate rezultă din expunerile care au avut loc cu mulți ani înainte.

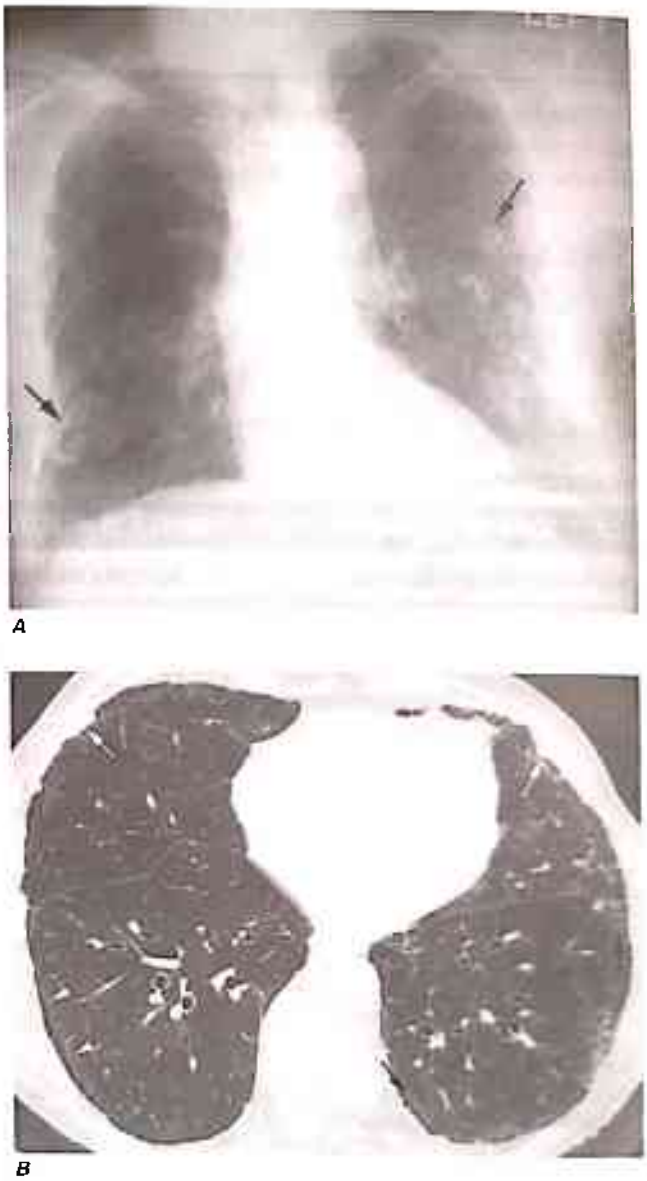


FIGURA 10-1
Azbestoză: *A.* Radiografia toracică frontală indică plăci pleurale calcificate bilateral concordante cu boala pleurală legată de azbest. Anomalii liniare și reticulare slab definite sunt observate în lobii inferiori bilateral. ***B.*** Tomografia computerizată axială cu rezoluție mare a toracelui obținută prin bazele plămânilor indică reticulație subpleurală (*săgeți negre*), bilaterală, reprezentând boală pulmonară fibrotică din cauza azbestozei. Liniile subpleurale sunt de asemenea prezente (*vârfurile săgeților*), caracteristice, nu specifice, azbestozei. Plăcile calcificate pleurale reprezentând boala pleurală în legătură cu azbestul (*săgeți albe*) sunt, de asemenea, evidente.

Cancerul pulmonar este cel mai comun cancer asociat cu expunerea la azbest. Frecvența în exces a cancerului pulmonar (toate tipurile histologice) la lucrătorii cu azbest

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

este asociată cu o latență minimă de 15-19 ani între prima expunere și dezvoltarea bolii. Persoanele cu expunere mai mare sunt la risc mai mare de boală. În plus, există un efect interactiv semnificativ între fumat și expunerea la azbest care conduce la un risc mai mare decât ar fi de așteptat de la efectul aditiv al fiecărui factor.

Mezotelioamele (Cap. 21), atât pleurale, cât și peritoneale, sunt de asemenea asociate cu expunerea la azbest. Spre deosebire de cancerul pulmonar, aceste tumori nu par a fi asociate cu fumatul. Expunerea pe termen relativ scurt la azbest de ≤1-2 ani sau mai puțin, care a avut loc cu 40 de ani în urmă, a fost asociată cu dezvoltarea mezotelioamelor (o observație care subliniază importanța obținerii unui istoric complet al expunerii de mediu). Deși riscul de mezoteliom este mult mai mic decât cel de cancer pulmonar în rândul muncitorilor expuși la azbest, în Statele Unite, la începutul secolului 21, au fost raportate peste 2000 de cazuri pe an.

Deși ~50% din mezotelioame metastazează, în general tumora este invazivă local, iar decesul survine prin extensia locală. Cei mai mulți pacienți se prezintă cu revărsate care pot ascunde tumora pleurală subiacentă. În contrast cu constatările din revărsatele de alte cauze, ca urmare a restricției situate pe peretele toracic, nu se va vedea nicio deplasare a structurilor mediastinale spre partea opusă a toracelui. Problema majoră diagnostică este diferențierea dintre diseminarea periferică a adenocarcinomului pulmonar și adenocarcinomul care a metastazat în pleură dintr-un loc primar extratoracic. Deși examinarea citologică a lichidului pleural poate sugera diagnosticul, de obicei este necesară biopsia țesutului pleural, în general cu chirurgie toracică video-asistată și colorații speciale imunohistochimice. Nu există o terapie eficientă.

De când studiile epidemiologice au arătat că >80% din mezotelioame se pot asocia cu expunerea la azbest, mezoteliomul documentat la un pacient cu expunere ocupațională sau de mediu poate fi compensat de asigurările de sănătate.

SILICOZA

În ciuda faptului că este unul dintre cele mai vechi pericole pulmonare ocupaționale cunoscute, *dioxidul de siliciu* (SiO_2) sau cuarțul cristalin, reprezintă încă o cauză majoră a bolii. Expunerile majore ocupaționale includ mineritul, tăierea pietrei, angajarea în industrii abrazive, cum ar fi prelucrarea pietrei, argilei, sticlei și cimentului, turnătorie, împachetarea făinii de silice și lucrul în cariere, în special de granit. Cel mai des, fibrozele pulmonare din cauza expunerii la dioxidul de siliciu (silicoză) apar într-o manieră dependentă de doză după mulți ani de la expunere.

Muncitorii puternic expuși prin sablare în spații închise, la lucrul la tuneluri în piatră cu un conținut crescut de cuarț (15- 25%) sau la fabricarea săpunurilor abrazive pot dezvolta silicoză acută în mai puțin de 10 luni de la expunere. Caracteristicile clinice și morfopatologice ale silicozei acute sunt similare celor din proteinoza alveolară pulmonară (Cap. 19). Radiografia toracică poate arăta infiltrație miliară profuză sau condensare și există un tipar caracteristic la HRCT cunoscut drept „pavaj mozaicat" (Fig 10-2). Boala poate fi destul de severă și progresivă, în ciuda întreruperii expunerii. Lavajul pulmonar complet poate oferi ameliorare simptomatică și încetini progresia.

În cazul unei expuneri pe termen lung, mai puțin intense, opacitățile mici și rotunde din lobii superiori pot apărea pe radiografia toracică după 15-20 de ani de la expunere (*silicoză simplă*). Calcificarea ganglionilor hilari poate apărea în până la 20% din cazuri și produce un tipar caracteristic de „coajă de ou". Nodulii silicotici pot fi identificați mai ușor prin HRCT (Fig 10-3). Fibroza nodulară poate fi progresivă în absența expunerii ulterioare, cu coalescență și formare de conglomerate nesegmentare de mase neregulate cu diametru >1 cm (*silicoză complicată*). Aceste mase pot deveni destul de mari, iar când se întâmplă acest lucru, se aplică termenul de *fibroză masivă progresivă* (FMP). Afectarea funcțională semnificativă cu componente restrictive și obstructive deopotrivă poate fi asociată cu această formă de silicoză.

Deoarece dioxidul de siliciu e citotoxic pentru macrofagele alveolare, pacienții cu silicoză au un risc mai mare de a dobândi infecții pulmonare care implică aceste celule ca primă apărare (*Mycobacterium tuberculosis*, micobacterii atipice și fungi). Din cauza riscului crescut de tuberculoză activă, tratamentul recomandat al tuberculozei latente la acești pacienți este mai lung. Altă complicație clinică potențială

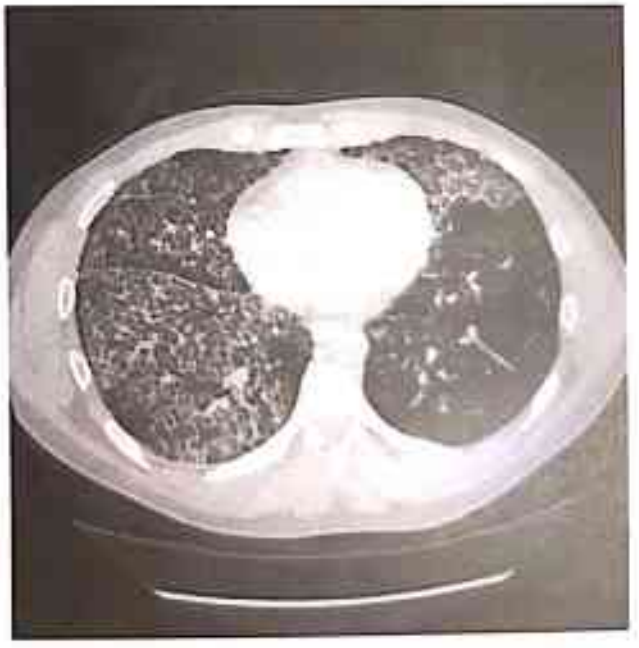
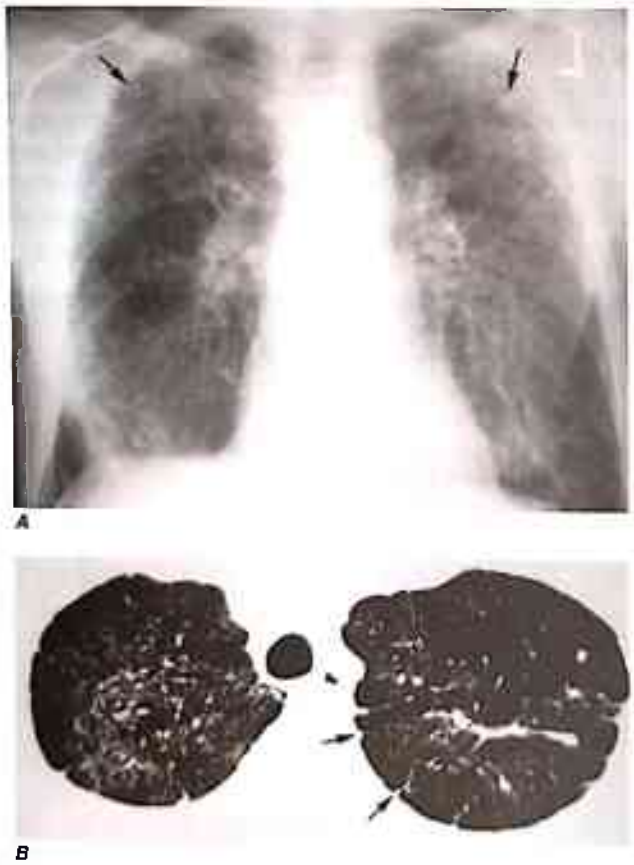


FIGURA 10-2
Silicoză acută. Această tomografie computerizată cu rezoluție înaltă prezintă noduli mici multipli concordanți cu silicoza, dar și densități difuze de sticlă mată cu septuri îngroșate intralobar și interlobular, producând forme poligonale. Aceasta a fost denumit „pavaj mozaicat".

a silicozei este afectarea autoimună a țesutului conjunctiv, precum artrita reumatoidă și sclerodermia. În plus, există suficiente date epidemiologice, astfel încât Agenția Internațională pentru Cercetare în Cancer a listat dioxidul de siliciu ca probabil carcinogen pulmonar.

Alți silicați, mai puțin periculoși, includ caolinul, mica, pământul de diatomacee, gelul silica, steatitele, prafurile de carbonat și prafurile de ciment. Producerea fibrozei la muncitorii expuși la acești agenți se crede că e corelată fie cu conținutul de dioxid de siliciu liber al acestor prafuri, fie, pentru substanțele care nu conțin dioxid de siliciu liber, cu încărcătura potențial mare de pulberi la care acești muncitori pot fi expuși.

Alți silicați, incluzând *praful de talc*, pot fi contaminați cu azbest și/sau dioxid de siliciu. Fibroza și/sau cancerul pleural sau pulmonar au fost asociate cu expunerea cronică la talc comercial.



A

B

FIGURA 10-3

Silicoză cronică. *A.* Radiografia toracică frontală la un pacient cu silicoză prezintă noduli variabili ca dimensiune, slab definiți (*săgeți*), predominant în lobii superiori. ***B.*** Imagine de tomografie computerizată toracică axială; prin vârfurile pulmonare arată noduli mici numeroși, mai pronunțați în lobul drept superior. Un număr de noduli au localizare subpleurală (*săgeți*).

PNEUMOCONIOZA MINERULUI LA CĂRBUNE (PM)

Expunerea ocupațională la *praful de cărbune* poate conduce la PM, care are semnificație enormă socială, economică și medicală în orice națiune în care extracția cărbunelui este o industrie importantă. PM simplă identificată radiologic este observată la ~10% din toți minerii de cărbune și la 50% din minerii de antracit cu mai mult de 20 de ani de lucru în abatajele miniere. Prevalența bolii este mai mică la muncitorii din minele bituminoase.

Din cauza expunerii prelungite la cărbune (15-20 de ani), se pot dezvolta opacități mici, rotunde, similare celor din silicoză. Ca și în silicoză, prezența acestor noduli (*PM simplă*) nu este asociată de obicei cu afectare pulmonară. Mare parte a acestei simptomatologii asociate cu PM simplă pare a fi din cauza efectelor prafului de cărbune asupra dezvoltării bronșitei cronice și BPOC (Cap 18). Efectele prafului de cărbune sunt aditive celor ale fumatului.

PM complicată se manifestă prin apariția pe radiografia toracică a nodulilor care variază de la 1 cm diametru la mărimea unui întreg lob, în general limitați la jumătatea superioară a plămânului. Ca și în silicoză, această afecțiune poate progresa spre fibroză masivă progresivă care este însoțită de deficite funcționale pulmonare severe și asociată cu mortalitate prematură. În ciuda îmbunătățirii tehnologiei de protecție a minerilor, cazurile de FMP încă apar în Statele Unite cu o frecvență îngrijorătoare.

Sindromul Caplan, descris prima dată la mineri, dar ulterior descoperit la pacienții cu silicoză, include artrită reumatoidă seropozitivă cu noduli pneumoconiotici caracteristici. Dioxidul de siliciu are proprietăți imunoadjuvante și este deseori prezent în praful de antracit.

BERILIOZA CRONICĂ

Beriliul este un metal ușor, cu rezistență la tensiune, care are conductivitate bună și este valoros în controlul reacțiilor nucleare prin capacitatea lui de a răci neutronii. Deși beriliul poate produce pneumonie acută, este de departe asociat în mod obișnuit cu boala inflamatorie granulomatoasă cronică, similară sarcoidozei. Cu excepția cazului în care se pun întrebări specifice despre expunerea ocupațională la beriliu în producția de aliaje, ceramică sau electronice de înaltă tehnologie, în cazul unui pacient cu sarcoidoză, se poate omite total relația etiologică cu expunerea ocupațională. Ceea ce distinge berilioza cronică (BC) de sarcoidoză este dovada unui răspuns imun specific mediat celular (hipersensibilitate întârziată) la beriliu.

Testul care, de obicei, oferă această dovadă este testul de proliferare a limfocitelor la beriliu (BeLPT). BeLPT compară proliferarea *in vitro* a limfocitelor din sânge sau lavaj bronhoalveolar în prezența sărurilor de beriliu cu cea a celulelor nestimulate. Proliferarea este, de obicei, măsurată prin absorbția timidinei radiomarcate de către limfocite.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Modificările vizualizate prin imagistica toracică sunt similare celor din sarcoidoză (noduli de-a lungul liniilor septale), excepând faptul că adenopatia hilară este cumva mai puțin comună. La fel ca în cazul sarcoidozei, rezultatele testelor funcționale pulmonare pot arăta deficite ventilatorii restrictive și/sau obstructive și scăderea capacității de difuziune. În stadiul incipient al bolii, atât studiile de imagistică toracică, cât și testele funcționale pulmonare pot fi normale. Fibrobronhoscopia cu biopsie pulmonară transbronșică este, de obicei, necesară în diagnosticarea BC. La o persoană sensibilizată cu beriliu, prezența granuloamelor necazeoase și a infiltrației monocitare în țesutul pulmonar stabilește diagnosticul. Acumularea celulelor T CD4+ specifice beriliului are loc în inflamația granulomatoasă văzută la biopsia pulmonară. BC este unul dintre cele mai bune exemple de studiu al interacțiunii genă-mediu. Susceptibilitatea la BC este puternic asociată cu alelele antigenului leucocitar uman DP (ALU-DP) care au un acid glutamic în poziția 69 a lanțului β.

Alte metale, incluzând dioxidul de aluminiu și titaniu, au fost rareori asociate cu o reacție *sarcoid-like* în țesutul pulmonar. Expunerea la praf, care conține carbură de wolfram, cunoscut sub numele de „metal greu", poate produce pneumonită interstițială cu celule gigante. Cobaltul este un constituent al carburii de wolfram și este agentul etiologic cel mai probabil atât al pneumoniei interstițiale, cât și al astmului ocupațional care pot apărea. Cele mai comune expuneri la carbura de wolfram apar în producerea de instrumente și vopseluri, lame de fierăstrău și burghie. Șlefuirea diamantelor poate include expunerea la praf de cobalt. Același polimorfism Glu69 al lanțului β ALU-DP care conferă risc ridicat de BC pare să crească riscul pneumonitelor interstițiale cu celule gigant induse de cobalt.

Pacienții cu boală interstițială pulmonară ar trebui să fie întrebați mereu despre expunerea la fum de metal și/sau pulberi. Ar trebui luată în calcul BC, mai ales când sarcoidoza pare să fie diagnosticul.

ALTE PULBERI ANORGANICE

Majoritatea pulberilor anorganice despre care am discutat până acum sunt asociate cu producția fie de macule de praf, fie cu modificări fibrotice interstițiale în plămâni. Alte pulberi organice și anorganice (vezi categoriile în Tabelul 10-1), împreună cu unele dintre pulberile despre care deja am discutat, sunt asociate cu hipersecreția cronică de mucus (bronșită cronică), cu sau fără reducerea debitului respirator. Fumatul este cauza majoră a acestor afecțiuni și orice efort de a atribui o componentă a bolii expunerii la mediu și ocupaționale trebuie să ia în calcul fumatul. Cele mai multe studii sugerează un efect adițional al expunerii la praf și fumat. Modelul efectului prafului iritant este similar cu cel al fumatului, sugerând că inflamația căilor aeriene mici poate fi locul inițial al răspunsului patologic în acele cazuri și expunerea continuă poate duce la bronșită cronică și BPOC.

PULBERI ORGANICE

Unele dintre bolile specifice asociate cu pulberile organice sunt prezentate în detaliu în capitolele despre astm (Cap. 8) și pneumonitele de hipersensibilitate (Cap. 9). Multe din aceste boli sunt denumite după locul specific în care se regăsesc, ex. plămânul fermierului, boala lucrătorului cu malț și boala lucrătorului în ciupercării. Deseori, relația temporală a simptomelor cu expunerea furnizează cea mai bună dovadă pentru diagnostic. Trei expuneri ocupaționale sunt discutate individual aici deoarece ele afectează cea mai mare proporție de muncitori.

Praful de bumbac (bisinoza)

Muncitorii expuși ocupațional la praful de bumbac (dar și la praful de in, cânepă și iută) în producerea de fire pentru textile și frânghie sunt expuși riscului unui sindrom asemănător astmului, cunoscut sub numele de bisinoză. Expunerea are loc pe parcursul procesului de producție, dar este mai pronunțată în acele secții ale fabricii unde are loc tratarea bumbacului înainte de a fi tors, cum ar fi baterea, amestecarea și dărăcirea (îndreptarea fibrelor). Riscul de bisinoză este asociat atât cu praful de bumbac, cât și cu nivelul endotoxinelor în mediul de lucru.

Bisinoza este caracterizată clinic ca o constricție toracică ocazională (stadiul incipient) și apoi regulată (stadiul tardiv) spre sfârșitul primei zile din săptămâna de muncă („durerea toracică de luni"). În studiile epidemiologice, în funcție de nivelul de expunere la aerul din camera de dărăcire, până la 80% din muncitori pot arăta o scădere semnificativă a VEMS pe parcursul unei ture în ziua de luni.

Inițial, simptomele nu se repetă în următoarele zile ale săptămânii. Oricum, la 10–25% din muncitori, boala poate fi progresivă, cu dureri toracice recurente sau persistente pe parcursul săptămânii. După mai mult de 10 ani de expunere, muncitorii cu simptome recurente sunt mult mai susceptibili să aibă un tipar obstructiv la testele funcționale pulmonare. Cea mai mare deteriorare se observă în general la fumători.

Reducerea expunerii la praf este de mare importanță în managementul bisinozei. Nivelul prafului poate fi controlat prin folosirea de hote, creșterea generală a sistemului de ventilație și proceduri de udare, dar se pare că echipamentul de protecție respiratorie este necesar pe parcursul anumitor operațiuni pentru a preveni ca muncitorii să fie expuși la niveluri de praf de bumbac ce depășesc nivelul actual de expunere admis de OSHA. Supravegherea regulată a funcției pulmonare a muncitorilor expuși la praf de bumbac folosind spirometria înainte și după tura de muncă este cerută de OSHA. Toți muncitorii cu simptome persistente sau cu niveluri semnificativ reduse ale funcției pulmonare ar trebui mutați în zone cu risc de expunere mai redus.

Praful de cereale

La nivel mondial, mulți fermieri și muncitori din spațiile de depozitare a cerealelor sunt expuși la praful de cereale.

Prezentarea bolii obstructive a căilor respiratorii la muncitorii expuși la praful de cereale este teoretic identică cu caracteristicile regăsite la fumători, adică tuse persitentă, hipersecreție de mucus, wheezing și dispnee la efort și reducerea VEMS și a raportului VEMS /CVF (capacitatea vitală forțată) (Cap. 5).

Concentrațiile de praf în lifturile de cereale variază foarte mult, dar poate fi >10.000 $\mu g/m^3$; aproximativ o treime din particule sunt, prin greutate, în intervalul respirabil. Efectul expunerii la praful de cereale este aditiv cu cel al fumatului, cu ~50% din muncitorii care fumează prezentând simptome. Aproximativ un sfert din operatorii de lifturi de cereale nefumători prezintă hipersecreție de mucus, aproape de cinci ori numărul care ar fi așteptat la nefumătorii neexpuși. Muncitorii fumători expuși la praful cerealelor au riscuri mai mari de a avea deficite ventilatorii obstructive la testele funcționale pulmonare. La fel ca în cazul bisinozei, endotoxina poate juca un rol în bronșita cronică indusă de praful de cereale și BPOC.

Plămânul fermierului

Această afecțiune rezultă din expunerea la fân mucegăit ce conține spori de actinomicete termofile care produc o pneumonită de hipersensibilitate (Cap. 9). Un pacient cu boala plămânul fermierului acută prezintă la 4-8 ore după expunere febră, frisoane, indispoziție, tuse și dispnee fără wheezing. Istoricul expunerii este evident esențial în diferențierea acestei boli de gripa sau pneumonia cu simptome similare. În forma cronică a bolii, istoricul crizelor repetate după expunerea similară este important în diferențierea acestui sindrom de alte cauze ale fibrozei neuniforme (ex. sarcoidoză).

O gamă largă de alte pulberi organice este asociată cu apariția pneumonitei de hipersensibilitate (Cap. 9). Pentru pacienții care prezintă pneumonită de hipersensibilitate, este necesară investigarea atentă și specifică a ocupațiilor, hobby-urilor și altor expuneri în mediul de acasă pentru a descoperi sursa agentului etiologic.

CHIMICALE TOXICE

Expunerea la chimicalele toxice care afectează plămânul presupune, în general, gaze și vapori. Un accident comun este cel în care victima este închisă într-un spațiu restrâns în care chimicalele s-au acumulat la niveluri toxice. În plus față de efectele toxice specifice ale chimicalelor, victima suferă adesea o anoxie considerabilă care poate juca un rol dominant în determinarea șansei de supraviețuire a persoanei.

Tabelul 10-2 enumeră o varietate de agenți toxici care pot produce reacții la nivelul plămânilor, acute și uneori amenințătoare de viață. S-a demonstrat că toți acești agenți, în cantități suficiente, pot afecta (cel puțin în studiile pe animale) căile respiratorii inferioare și pot perturba arhitectura alveolară, fie acut, fie ca rezultat al expunerii cronice. Unii dintre acești agenți pot fi generați acut în mediu (vezi mai jos).

Pompierii și victimele incendiilor prezintă risc de *inhalare a fumului*, o cauză importantă a insuficienței cardiorespiratorii acute. Inhalarea fumului ucide mai multe victime ale incendiilor decât leziunile termice. Intoxicația cu monoxid de carbon având ca rezultat hipoxemie semnificativă poate pune viața în pericol. Materialele sintetice (plastic, poliuretan) pot elibera o serie de alți agenți toxici (precum cianură și acid clorhidric) când ard, iar acest lucru trebuie luat în considerare la evaluarea victimelor inhalării de fum. Victimele expuse pot prezenta un anumit grad de inflamație a tractului respirator inferior și/sau edem pulmonar.

Expunerea la anumiți agenți puternic reactivi cu greutate moleculară mică, utilizați la producerea polimerilor sintetici, vopselurilor și lacurilor (*diizocianați* în poliuretan, *amine aromatice* și *anhidride acide* în epoxizi) este asociată cu risc crescut de astm ocupațional. Deși acest astm ocupațional se manifestă clinic ca și cum a avut loc sensibilizarea, el nu implică neapărat un mecanism mediat de anticorpii IgE. Reacțiile asemănătoare pneumonitei de hipersensibilitate au fost descrise și la muncitorii expuși la diizocianți și anhidride acide.

Fluoropolimerii precum teflonul, care la temperaturi normale nu produc nicio reacție, devin volatilizați la încălzire. Agenții inhalatori cauzează un sindrom caracteristic de febră, frisoane, indispoziție și ocazional wheezing ușor, ducând la un diagnostic numit *febra fumului de polimer*. Un sindrom auto-limitat asemănător gripei – *febra fumului de metal* – rezultă din expunerea acută la vapori sau fum cu oxid de zinc. Sindromul se poate instala la câteva ore după muncă și dispare în 24 de ore, doar pentru a reveni în cazul expunerii repetate. Sudarea oțelului galvanizat este cea mai comună expunere ce conduce la febra fumului de metal.

Doi alți agenți au fost recent asociați cu potențială boală pulmonară interstițială severă. S-a demonstrat că expunerea profesională la fibre de nailon induce bronșiolită limfocitară, iar muncitorii expuși la diacetil folosit pentru a da aroma de „unt" în producerea floricelelor de porumb pentru microunde și a altor mâncăruri au dezvoltat bronșiolită obliterantă (Cap. 19).

Dezastrul de la World Trade Center

O consecință a atacului asupra World Trade Center (WTC), la 11 septembrie 2001, a fost expunerea relativ puternică a unui număr mare de pompieri și alți salvatori la praful generat de prăbușirea clădirilor. Monitorizarea mediului înconjurător și caracterizarea chimică a prafului de la WTC a dezvăluit o gamă largă de potențiali constituenți toxici, deși mare parte din praf a fost ciment pulverizat. Posibil din cauza alcalinității ridicate a prafului de la WTC, în rândul pompierilor și echipelor de curățenie a apărut tuse semnificativă, wheezing și producție de spută. Sindroamele de tuse și wheezing au apărut și în rândul localnicilor. Monitorizarea longitudinală inițială a pompierilor din New York sugerează că expunerea puternică la praful de la WTC este asociată cu declinul accelerat al funcției pulmonare. Monitorizarea în desfășurare va oferi

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 10-2

AGENȚI CHIMICI TOXICI COMUNI CARE AFECTEAZĂ PLĂMÂNUL

AGENT	EXPUNERI SELECTATE	EFECTE ACUTE PRIN EXPUNERE MARE SAU ACCIDENTALĂ	EFECTE CRONICE PRIN EXPUNERE RELATIV REDUSĂ
Anhidride acide	Producerea de esteri de rășină, rășini poliesterice, adezivi termoactivați	Iritație nazală, tuse	Astm, bronșită cronică, pneumonită de hipersensibilitate
Vapori de acid: H_2SO_4, HNO_3	Producerea de fertilizanți, compuși organici cloruraţi, vopseluri, explozivi, produse din cauciuc, gravură în metal, materiale plastice	Iritația mucoasei urmată la 2-3 zile de pneumonită chimică	Bronșită și sugestia reducerii ușoare a funcției pulmonare la copiii cu expunere rezidențială pe termen lung, la niveluri înalte
Acroleină și alte aldehide	Produs secundar din arderea materialului plastic, lemnelor, fum de tutun	Iritant al mucoasei, scăderea funcției pulmonare	Iritarea tractului respirator superior
Amoniac	Răcire, rafinarea petrolului, producerea de fertilizanți, explozivi, mase plastice și alte chimicale	La fel ca pentru vaporii acizi, dar s-a raportat și bronșiectazie	Iritarea tractului respirator superior, bronșită cronică
Vapori de cadmiu	Metalurgie, sudură, producția de baterii	Iritant al mucoasei, sindrom de destresă respiratorie acută (ARDS)	Bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC)
Formaldehidă	Producerea de rășini, piele, cauciuc, metale și lemn, muncitori în laborator, îmbălsămători, emisii din izolația cu spumă de uretan	La fel ca pentru vaporii acizi	Cancer nazofaringeal
Halogenuri și săruri acide (Cl, Br, F)	Albirea în industria celulozei, hârtiei, textilă, producerea de compuși chimici, cauciuc sintetic, mase plastice, dezinfectant, combustibil de rachetă, benzină	Iritația mucoasei, edem pulmonar; CVF posibil redusă după 1-2 ani de la expunere	Iritarea tractului respirator superior, epistaxis, traheobronșită
Hidrogen sulfurat	Produs secundar al multor procese industriale, ulei, alte prelucrări sau depozitări ale petrolului	Creșterea frecvenței respiratorii urmată de stop respirator, acidoză lactică, edem pulmonar, deces	Iritație conjunctivală, bronșită cronică, pneumonită recurentă
Izocianați (toluen di-izocianat – TDI, hexametilen di-izocianat – HDI, difenilmetan di-izocianat – MDI)	Producerea de spume poliuretanice, mase plastice, adezivi, lacuri	Iritarea mucoasei, dispnee, tuse, wheezing, edem pulmonar	Iritarea tractului respirator superior, tuse, astm, pneumonită de hipersensibilitate, reducerea funcției pulmonare
Dioxid de azot	Însilozare, gravură în metal, explozivi, combustibili de rachetă, sudare, produs secundar al arderii combustibililor fosili	Tuse, dispnee, edemul pulmonar poate fi întârziat 4-12 ore; posibil rezultat al expunerii acute; bronșiolită obliterantă în 2-6 săptămâni	Emfizem la animale, ?bronșită cronică, asociată cu reducerea funcției pulmonare la copii cu expunere rezidențială de lungă durată
Ozon	Sudură cu arc electric, înălbitor de făină, deodorizare, emisii din echipament de copiere, poluant fotochimic al aerului	Iritant al mucoasei, hemoragie și edem pulmonar, funcție pulmonară redusă tranzitoriu la copii și adulți și creșterea spitalizării după expunere la ceața de vară	Rate de mortalitate cardiopulmonare în exces
Fosgen	Compuși organici, metalurgie, volatilizarea compușilor care conțin clor	Debut tardiv de bronșiolită și edem pulmonar	Bronșită cronică
Dioxid de sulf	Producerea acidului sulfuric, înălbitori, lăcuirea metalelor neferoase, procesarea alimentelor, produs de răcire, arderea combustibililor fosili, industria celulozei de lemn	Iritant al membranei mucoase, epistaxis, bronhospasm (în special la persoanele cu astm)	Bronșită cronică

date pentru a stabili dacă expunerea masivă la acest praf iritant a dus la dezvoltarea bolii respiratorii cronice.

CARCINOGENI RESPIRATORI OCUPAȚIONALI

S-a estimat că expunerea la locul de muncă contribuie la 10% din cazurile de cancer pulmonar. În plus față de azbest, alți agenți fie dovediți, fie suspectați a fi carcinogeni respiratori sunt acrilonitrilul, compușii arsenicului, beriliul, bis (clormetil) eterul, cromul (hexavalent), formaldehida (nazală), izopropanolul (sinusurile nazale), gazul muștar, carbonilul de nichel (topirea nichelului), hidrocarburile poliaromatice (emisiile de cocserie și gazele de eșapament diesel), fumatul pasiv, dioxidul de siliciu (exploatare minieră și prelucrare), talcul (posibilă contaminare cu azbest în minerit și măcinat), clorura de vinil (sarcoame), lemnul (doar cancer nazal) și uraniul. Muncitorii cu cancer pulmonar legat de radiații îi includ nu numai pe cei implicați în extracția și prelucrarea uraniului, dar și pe cei expuși la operațiuni de extracție subterană a altor minereuri unde ionii de radon pot fi emiși din formațiunile de rocă.

EVALUAREA DIZABILITĂȚII

Pacienții care au boală pulmonară pot să nu mai fie în măsură să continue să lucreze la locul lor de muncă obișnuit din cauza simptomelor respiratorii. *Dizabilitate* este termenul folosit pentru a descrie capacitatea scăzută de a lucra din cauza efectelor unei afecțiuni medicale. Medicii sunt, în general, capabili să evalueze disfuncția fiziologică sau *deficiența*, dar variația dizabilității pentru compensarea pierderilor de venit include, de asemenea, factori nemedicali, precum educația și angajabilitatea persoanei. Schema variației dizabilității diferă de cea a agenției de acordare a asigurărilor. De exemplu, Administrația de Siguranță Socială din SUA cere ca o persoană să fie incapabilă să presteze orice tip de muncă (adică dizabilitate *totală*) înainte de a primi plăți de înlocuire a venitului. Multe sisteme de stat de compensare a muncitorilor permit plăți pentru dizabilitate *parțială*. În schema Siguranței Sociale nu se face determinarea cauzei, întrucât corelarea cu munca trebuie stabilită în sistemele de compensație a muncitorilor.

Pentru evaluarea deficienței respiratorii, testele funcționale pulmonare de repaus (spirometrie și capacitatea de difuziune) sunt folosite ca instrument de evaluare inițială cu test de efort cardiopulmonar (pentru a evalua consumul maximal de oxigen) utilizat în cazul în care testele de repaus nu se corelează cu simptomele pacientului. Testarea cu metacolină (pentru a evalua reactivitatea căilor respiratorii) poate, de asemenea, fi utilă la pacienții cu astm care au spirometrie normală la evaluare. Unele agenții de asigurări (ex. Siguranța Socială) au interzis schemele de clasificare a dizabilității bazate pe rezultatele testelor funcționale pulmonare. Atunci când nu este interzisă o schemă anume, ar trebui folosite recomandările *Ghidului Asociației Medicale Americane*.

Evaluarea relației cu expunerea la locul de muncă presupune un istoric al muncii detaliat, așa cum am menționat în acest capitol. Ocazional, ca în unele cazuri de suspectare a astmului ocupațional, poate fi cerută o provocare la agentul presupus din mediul de lucru și măsurători repetate ale funcției pulmonare.

EXPUNERI GENERALE LA FACTORI DE MEDIU

POLUAREA ATMOSFERICĂ EXTERIOARĂ

În 1971, guvernul SUA a stabilit standarde naționale de calitate a aerului pentru mai mulți poluanți despre care se crede că sunt responsabili pentru excesul de boli cardiorespiratorii. Există standarde primare reglementate de Agenția de Protecție a Mediului (EPA) din SUA proiectate să protejeze, cu o marjă adecvată de siguranță, sănătatea publică de dioxid de sulf, particule în suspensie, dioxid de azot, ozon, plumb și monoxid de carbon. Standardele pentru fiecare dintre acești poluanți sunt actualizate regulat printr-un proces de revizie extins condus de EPA. (Pentru detalii despre standardele curente accesați *http://www.epa.gov/air/criteria.html*.)

Poluanții sunt generați atât de surse staționare (centrale electrice și complexe industriale), cât și de surse mobile (automobile) și niciunul din poluanții reglementați nu apare izolat. În plus, poluanții pot fi modificați prin reacții chimice după ce sunt emiși. De exemplu, emisiile de dioxid de sulf și particule în suspensie de la o centrală electrică pe bază de cărbune pot reacționa în aer și pot produce sulfați acizi și aerosoli ce pot fi transportați pe distanțe lungi în atmosferă. Substanțele oxidante precum oxizii de azot și compușii organici volatili din gazele de eșapament de la automobile pot reacționa la lumina solară și pot produce ozon. Deși inițial s-a crezut că se poate limita doar la Los Angeles, poluarea derivată fotochimic („smog") este cunoscută în zilele noastre ca o problemă pe teritoriul Statelor Unite și al altor multe țări. Atât efectul acut, cât și cel cronic al expunerii au fost documentate în studii pe populații mari.

Simptomele și bolile asociate cu poluarea atmosferică sunt aceleași ca afecțiunile asociate în mod normal cu fumatul. În plus, dezvoltarea scăzută a funcției pulmonare și astmul au fost asociate cu expunerea cronică la niveluri doar puțin ridicate de gaze din trafic și particule respirabile. Multiple studii populaționale seriate în timp în orașe au demonstrat un exces al utilizării asistenței medicale pentru astm și alte afecțiuni cardiopulmonare și al ratelor de mortalitate. Studiile de cohortă comparând orașe care au niveluri relativ mari de expunere la particule cu comunități mai puțin poluate sugerează rate de morbiditate și de mortalitate în exces din cauza afecțiunilor cardiopulmonare la

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

rezidenții pe termen lung ale celor dintâi. Dovada epidemiologică puternică potrivit căreia particulele fine în suspensie sunt un factor de risc pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară a grăbit investigațiile toxicologice privind mecanismul de bază. Inhalarea particulelor fine din surse de combustie generează probabil stres oxidativ urmat de leziuni locale și inflamație în plămâni, care, la rândul lor, duc la reacții inflamatorii autonome și sistemice care pot induce disfuncție și/sau leziune endotelială. Concluziile cercetărilor recente despre efectele poluanților atmosferici asupra sănătății au condus la standarde mai stricte de calitate a aerului înconjurător din SUA în ceea ce privește ozonul, oxizii de azot și particulele în suspensie, precum și amplificare a publicării alertelor de poluare pentru a încuraja persoanele cu deficiență cardiopulmonară semnificativă să stea în casă în timpul episoadelor de poluare ridicată.

EXPUNERILE DE INTERIOR

Trebuie luate în considerare fumatul pasiv, gazul radon, fumul de lemn și alți agenți biologici generați în spații interioare. Mai multe studii au arătat că încărcătura de particule respirabile în orice gospodărie este direct proporțională cu numărul de fumători din locuință. Într-un număr de studii, la copiii cu părinți fumători, au fost descoperite creșterea prevalenței bolilor respiratorii, în special astm, și niveluri reduse ale funcției pulmonare măsurate cu o simplă spirometrie. Metaanalizele recente pentru cancer pulmonar și boli cardiopulmonare combinând date din multiple studii epidemiologice privind fumatul pasiv sugerează o creștere de ~25% a riscului relativ pentru orice afecțiune, chiar și după ajustarea potențialilor factori de eroare majori.

Expunerea la *gaz radon* în locuințe este un factor de risc pentru cancerul pulmonar. Principalul produs radon (radon 222) este un gaz ce rezultă dintr-o serie de dezintegrări ale uraniului 238, având ca precursor imediat radiul 226. Cantitatea de radiu din materialele telurice determină cât de mult gaz radon va fi emis. În aer liber, concentrațiile sunt banale. În spațiile interioare, nivelurile depind de surse, de rata de ventilare a spațiului și mărimea spațiului în care este emis gazul. Nivelurile asociate cu riscul ridicat de cancer pulmonar pot fi prezente în până la 10% din locuințele din Statele Unite. Când în casă locuiesc fumători, problema este potențial mai mare, din moment ce mărimea moleculară a particulelor de radon le permite să se atașeze cu ușurință de particulele de fum care sunt inhalate. Din fericire, este disponibilă tehnologia pentru evaluarea și reducerea nivelului de expunere.

Alte expuneri de interior ce prezintă interes sunt bioaerosolii care conțin material antigenic (fungi, gândaci, acarieni și păr de la animale de companie) asociați cu risc crescut de atopie și astm. Agenții chimici din interior includ agenți de curățare puternici (înălbitor, amoniac), formaldehidă, parfumuri, pesticide și oxizi de azot din instalații pe gaz. Răspunsurile nespecifice asociate cu „sindromul clădirii bolnave", mai bine zis „boala clădirilor", în care nu a fost implicat un agent anume, au inclus o gamă largă de plângeri, printre care simptome respiratorii care sunt tratate doar prin evitarea expunerii în clădirea în chestiune. Gradul în care „mirosurile" și alți stimuli senzoriali sunt implicați în declanșarea unor posibile răspunsuri incapacitante psihologic sau fizic nu a fost încă determinat și consecințele pe termen lung ale unor asemenea expuneri de mediu sunt necunoscute.

POARTA DE INTRARE

Plămânul este un punct primar de intrare în organism a unui număr de agenți toxici care afectează alte organe. De exemplu, plămânul reprezintă o rută de intrare pentru benzen (măduvă), disulfură de carbon (sistemele cardiovascular și nervos), cadmiu (rinichi) și mercur metalic (rinichi, sistemul nervos central). Astfel, în orice stadiu al bolii cu origine necunoscută este important să se ia în considerare posibilitatea inhalării unor agenți de mediu. Asemenea considerație poate uneori furniza indiciul necesar pentru a identifica o cauză externă specifică pentru o afecțiune care în caz contrar ar putea fi etichetată drept „idiopatică".

Considerații generale

Expunerea în spațiile interioare la fumul de biomasă (lemn, bălegar, resturi vegetale, cărbune) este estimată a fi responsabilă, la nivel mondial, pentru ~3% din anii de viață pierduți cu ajustarea dizabilității (*disability-adjusted life-years* – DALYs), din cauza infecțiilor acute ale aparatului respirator inferior la copii și BPOC și cancer pulmonar la femei. Această povară a bolii plasează expunerea de interior la fum de biomasă pe locul doi ca pericol de mediu pentru sănătatea populației sărace, imediat după apa nepotabilă, salubritate și igienă și este de 3,5 ori mai mare decât povara atribuită poluării atmosferice de exterior.

Mai mult de jumătate din populația globului folosește combustibil din biomasă pentru gătit și încălzire și coacere. Asta se întâmplă în mod deosebit în zonele rurale ale țărilor în curs de dezvoltare. Pentru că multe familii ard combustibil din biomasă în sobe deschise, care sunt extrem de ineficiente, și în case cu ventilație redusă, femeile și copiii mici sunt expuși zilnic la o cantitate mare de fum. În aceste case, nivelurile medii, în 24 de ore, ale particulelor fine în suspensie, o componentă a fumului de biomasă, sunt de 2-30 de ori mai mari decât Standardele Naționale de Calitate a Aerului Ambiental stabilite de EPA din SUA.

Studiile epidemiologice au arătat în mod constant asociații între expunerea la fum de biomasă și bronșita cronică și BPOC, cu *odd ratio* între 3 și 10 și crescând o dată cu expunerile de lungă durată. În plus față de expunerea ocupațională normală la fumul de biomasă a femeilor din

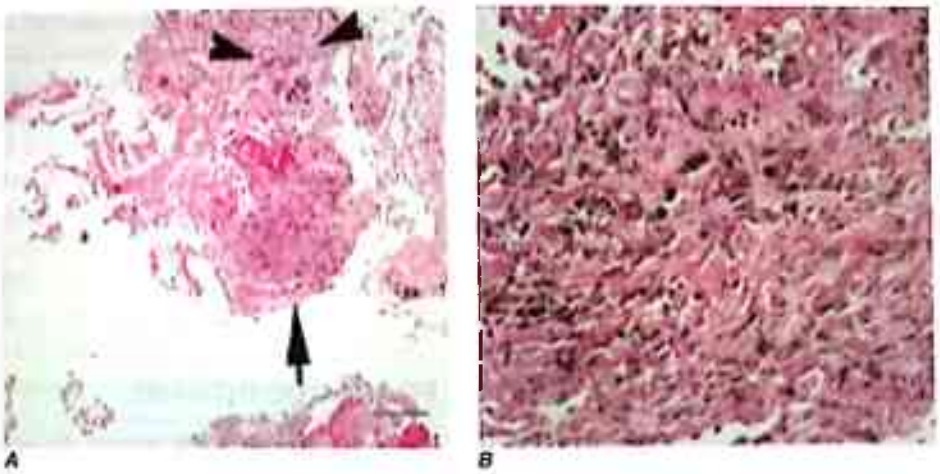


FIGURA 10-4

Caracteristici histopatologice ale bolii pulmonare interstițiale induse de fumul de biomasă. ***A.*** Pigmentul antracitic se acumulează de-a lungul septurilor alveolare (*vârfurile săgeților*) și într-o mică de praf pigmentată (*săgeata*). ***B.*** O microfotografie cu rezoluție mare conține un amestec de fibroblaste și macrofage încărcate cu carbon.

țările în curs de dezvoltare, bărbații din aceste țări pot fi expuși profesional. Din cauza imigrației crescute din țările în curs de dezvoltare în Statele Unite, clinicienii trebuie să fie atenți la efectele respiratorii cronice ale expunerii la fumul de biomasă care poate include boala pulmonară interstițială (**Fig. 10-4**). Începe să iasă la suprafață dovada că sobele îmbunătățite cu coșuri pot reduce boala respiratorie indusă de fumul de biomasă atât la femei, cât și la copii.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 11

PNEUMONIA

Lionel A. Mandell ■ Richard Wunderink

DEFINIȚIE

Pneumonia este o infecție a parenchimului pulmonar. În ciuda faptului că este cauza unei morbidități și mortalități semnificative, pneumonia este deseori diagnosticată greșit, tratată necorespunzător și subestimată. În trecut, pneumonia a fost clasificată tipic în dobândită în comunitate (comunitară) (PC), dobândită în spital (nosocomială) (PN) și asociată ventilației mecanice (PAV). În ultimele două decenii, totuși, la unele persoane care s-au prezentat în ambulatoriu cu debut de pneumonie s-au descoperit infecții cu agenți patogeni rezistenți la multiple medicamente (*multi-drug-resistant* – MDR) anterior asociate cu PN. Factorii responsabili pentru acest fenomen includ dezvoltarea și răspândirea utilizării antibioticelor orale potente, transferului precoce din unitățile de terapie intensivă la domiciliu sau în variate centre cu dotări inferioare, folosirea crescută a terapiei antibiotice *i.v.* ambulatorie, îmbătrânirea generală a populației și terapiile imunomodulatorii extensive. Implicarea potențială a acestor patogeni MDR a condus la o nouă categorie de pneumonie – denumită *pneumonie asociată asistenței medicale* (PAAM) – diferită de PC. Afecțiunile asociate cu PAAM și patogenii probabili sunt enumerați în **Tabelul 11-1**.

Deși noul sistem de clasificări a fost util în desemnarea strategiilor antibiotice empirice, el nu este lipsit de dezavantaje. Nu toți patogenii MDR sunt asociați cu toți factorii de risc (Tabelul 11-1). Mai mult, PAAM este o distilare a multiplilor factori de risc, iar fiecare pacient trebuie urmărit individual. De exemplu, riscul de infecție cu patogeni MDR pentru un locatar din azil care are demență, dar care se poate îmbrăca, mișca și mânca independent este destul de diferit față de al unui pacient care este în stare vegetativă cronică cu traheostomie și sondă de alimentație percutanată. În plus, factorii de risc pentru infecția MDR nu exclud dezvoltarea pneumoniei cauzată de patogenii uzuali ai PC.

Acest capitol abordează pneumonia la pacienții care nu sunt considerați imunocompromiși.

FIZIOPATOLOGIE

Pneumonia rezultă din proliferarea patogenilor microbieni la nivel alveolar și răspunsul gazdei la aceștia. Microorganismele câștigă acces la tractul respirator inferior pe mai multe căi. Cea mai comună este aspirația din orofaringe. Aspirația volumelor mici apare frecvent în timpul somnului (în special la bătrâni) și la pacienții cu niveluri scăzute de conștiență. Mulți patogeni sunt inhalați ca picături contaminate. Rar, pneumonia apare prin diseminare hematogenă (ex. din endocardita tricuspidiană) sau prin extensia de contiguitate de la spațiul pleural sau mediastinal infectat.

Factorii mecanici sunt deosebit de importanți în răspunsul gazdei. Perii și cornetele nazale captează particulele mai mari inhalate înainte ca ele să ajungă în tractul respirator inferior. Arhitectura ramificată a arborelui traheobronșic reține particulele în mucoasa căilor respiratorii, unde clearance-ul mucociliar și factorii antibacterieni locali fie elimină, fie ucid patogenul potențial. Reflexul de închidere a glotei și mecanismul tusei oferă protecție critică împotriva aspirației. În plus, flora normală aderentă la celulele mucoasei orofaringelui, ale cărui componente sunt remarcabil constante, previne legarea bacteriilor patogene și astfel scade riscul pneumoniei cauzate de aceste bacterii virulente.

Când aceste bariere sunt depășite sau când microorganismele sunt suficient de mici pentru a fi inhalate la nivel alveolar, macrofagele alveolare rezidente sunt extrem de eficiente în curățarea și uciderea patogenilor. Macrofagele sunt ajutate de proteine locale (ex. proteinele surfactante A și D) care au proprietăți opsonizante intrinseci sau activitate antibacteriană ori antivirală. Odată ingerați de macrofag, patogenii – chiar dacă nu sunt uciși – sunt eliminați prin elevatorul muco-ciliar sau prin limfatice și nu mai reprezintă o provocare infecțioasă. Doar când este depășită capacitatea macrofagelor alveolare de a ingera sau de a ucide microorganismele, pneumonia clinică devine manifestă. În această situație, macrofagele alveolare inițiază răspunsul inflamator pentru susținerea apărării tractului respirator

TABELUL 11-1

AFECȚIUNILE CLINICE ASOCIATE ȘI PATOGENII PROBABILI ÎN PNEUMONIA ASOCIATĂ ASISTENTEI MEDICALE

AFECȚIUNE	PATOGEN			
	MRSA	*PSEUDOMONAS AERUGINOSA*	*ACINETOBACTER* SPP.	ENTEROBACTERIACEAE MDR
Spitalizare pentru ≥48 ore	X	X	X	X
Spitalizare pentru ≥2 zile în 3 luni anterioare	X	X	X	X
Rezidență în azil sau în centre de îngrijire extinsă	X	X	X	X
Terapie antibiotică în 3 luni anterioare		X		X
Dializă cronică	X			
Terapie perfuzabilă la domiciliu	X			
Îngrijirea plăgilor la domiciliu	X			
Membru al familiei cu infecție MDR	X			X

Prescurtări: MDR, rezistență la multiple medicamente; MRSA, *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină

inferior. Răspunsul inflamator al gazdei, mai mult decât proliferarea microorganismelor, declanșează sindromul clinic de pneumonie. Eliberarea mediatorilor inflamatori, precum interleukina (IL)-1 și factorul de necroză tumorală (TNF), determină febră. Chemokinele, precum IL-8 și factorul de stimulare a coloniilor granulocitare, stimulează eliberarea neutrofilelor și atragerea lor în plămân, producând atât leucocitoză periferică, cât și secreții purulente abundente. Mediatorii inflamatori eliberați de macrofage și de neutrofilele nou recrutate creează o extravazare capilară alveolară echivalentă celei observate în sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), deși în pneumonie această extravazare este localizată (cel puțin inițial). Chiar și eritrocitele pot trece prin membrana alveolo-capilară, cu hemoptizie consecutivă. Extravazarea capilară determină infiltrat radiologic și raluri detectabile la auscultație, iar hipoxemia este consecința umplerii alveolare. Mai mult, anumiți patogeni bacterieni par să interfereze cu vasoconstricția hipoxemică, ce în mod normal apare cu alveolele umplute cu lichid, iar această interferență poate conduce la hipoxemie severă. Creșterea stimulului respirator din sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS; Cap. 28) conduce la alcaloză respiratorie. Scăderea complianței din cauza extravazării capilare, hipoxemia, creșterea stimulului respirator, secrețiile abundente și bronhospasmul ocazional legat de infecții, toate conduc la dispnee. Dacă sunt suficient de severe, modificările mecanismelor pulmonare secundare reducerii volumului și complianței pulmonare și șuntul sangvin intrapulmonar pot cauza decesul pacientului.

MORFOPATOLOGIE

Pneumonia clasică evoluează printr-o serie de modificări morfopatologice. Faza inițială este una de *edem*, cu prezența exsudatului proteic – și deseori a bacteriilor – în alveole. Această fază este rareori evidentă în probele clinice sau de autopsie, deoarece este rapid urmată de *faza de hepatizație roșie*. Prezența eritrocitelor în exsudatul intraalveolar celular dă numele acestui stadiu, dar influxul de neutrofile este mai important din punctul de vedere al apărării gazdei. Bacteriile sunt ocazional observate în probele morfopatologice colectate în timpul acestei faze. În faza terțiară, *hepatizația cenușie*, niciun eritrocit nou nu extravazează, iar cele deja prezente au fost lizate și degradate. Neutrofilul este celula predominantă, depunerea fibrinei este abundentă, iar bacteriile au dispărut. Această fază corespunde cu izolarea cu succes a infecției și îmbunătățirea schimbului de gaze. În faza finală, *rezoluția*, macrofagele reapar ca tip de celule dominante în spațiul alveolar, iar debriurile de neutrofile, bacterii și fibrină au fost eliminate, sub forma răspunsului inflamator.

Modelul a fost descris cel mai bine la pneumonia pneumococică lobară și nu se poate aplica la pneumoniile

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

de orice etiologie, în special virală sau pneumonia cu *Pneumocystis*. În PAV, bronșiolita respiratorie poate preceda dezvoltarea infiltratului vizibil radiologic. Din cauza mecanismului de microaspirație, tiparul de bronhopneumonie este mai comun în pneumonia nosocomială, în timp ce tiparul lobar este mai comun în pneumonia comunitară bacteriană. În ciuda aspectului radiologic, pneumoniile virale și cele cu *Pneumocystis* reprezintă procese mai degrabă alveolare decât interstițiale.

PNEUMONIA COMUNITARĂ

ETIOLOGIE

Lista extensivă a agenților etiologici potențiali în pneumonia comunitară include bacterii, fungi, virusuri și protozoare. Patogenii noi identificați includ hantavirusuri, metapneumovirusuri, coronavirusul responsabil pentru sindromul respirator acut sever (SARS) și tulpinile dobândite comunitar de *Staphilococcus aureus* rezistente la meticilină (MRSA). Cele mai multe cazuri de PC, totuși, sunt cauzate de relativ puțini patogeni (**Tabelul 11-2**). Deși *Streptococcus pneumoniae* este cel mai comun, și alte microorganisme trebuie luate în considerare din perspectiva factorilor de risc și a severității bolii pacientului. În cele mai multe cazuri, este mult mai utilă gândirea la cauzele potențiale fie ca patogeni bacterieni „tipici", fie microorganisme „atipice". Categoria anterioară include *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și (la anumiți pacienți) *S. aureus* și bacili Gram-negativi, precum *Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa*. Microorganismele atipice includ *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae* (ambulatoriu) și *Legionella* spp. (pacienți internați), precum și virusurile respiratorii ca virusurile gripale, adenovirusurile și virusurile sincițiale respiratorii. Informațiile sugerează că un virus poate fi responsabil de până la 18% din cazurile de PC care necesită internare. Microorganismele atipice nu pot fi cultivate pe medii standard sau nu pot fi vizualizate prin colorații Gram. Frecvența și importanța patogenilor atipici are implicații semnificative pentru terapie. Aceste microorganisme sunt rezistente intrinsec la toți agenții ß-lactamici și trebuie tratate cu o macrolidă, o fluorochinolonă sau o tetraciclină. În ~10-15% din cazurile de PC care sunt polimicrobiene, etiologia deseori include o combinație de patogeni tipici și atipici.

Anaerobii joacă un rol semnificativ doar când a apărut un episod de aspirație cu câteva zile sau săptămâni înaintea prezentării pentru pneumonie. Combinația dintre căile respiratorii neprotejate (ex. la pacienții cu supradoze de alcool sau de droguri ori boală convulsivantă) și gingivită semnificativă constituie factorul de risc major. Pneumoniile anaerobe sunt deseori complicate prin formarea de abcese și empieme semnificative sau revărsate pleurale parapneumonice.

TABELUL 11-2

CAUZELE MICROBIENE ALE PNEUMONIEI COMUNITARE, DUPĂ LOCUL ÎNGRIJIRII

	PACIENȚI SPITALIZAȚI	
AMBULATORIU	NU ÎN UNITATE DE TERAPIE INTENSIVĂ	UNITATE DE TERAPIE INTENSIVĂ
Streptococcus pneumoniae	*S. pneumoniae*	*S. pneumoniae*
Mycoplasma pneumoniae	*M. pneumoniae*	*Staphylococcus aureus*
Haemophilus influenzae	*Chlamydia pneumoniae*	*Legionella* spp.
C. pneumoniae		Bacili Gram-negativi
Virusuri respiratorii[a]	*H. influenzae*	*H. influenzae*
	Legionella spp.	
	Virusuri respiratorii[a]	

[a] Virusuri gripale A și B, adenovirusuri, virusurile sincițiale respiratorii, virusuri paragripale.
Observație: Patogenii sunt enumerați în ordinea descrescătoare a frecvenței.

Este bine cunoscut că pneumonia cu *S. aureus* complică infecția gripală. Totuși, MRSA a fost raportat ca agentul etiologic primar al PC. În timp ce această entitate este încă relativ neobișnuită, clinicienii trebuie să fie conștienți de consecințele potențiale serioase cum e pneumonia necrozantă. Două dezvoltări importante au condus la această problemă: răspândirea MRSA din instituțiile spitalicești în comunitate și apariția tulpinilor distincte genetic de MRSA în comunitate. Circumstanța anterioată este mai probabil să determine pneumonie asociată asistenței medicale, în timp ce tulpinile noi de MRSA comunitare (CA-MRSA) au infectat indivizi sănătoși care nu au avut nicio asociere cu asistența medicală.

Din nefericire, în ciuda unui istoric atent, a examenului fizic și a investigațiilor radiografice de rutină, patogenul cauzal într-un caz de PC este dificil de prezis cu orice grad de certitudine; în mai mult de jumătate de cazuri, etiologia specifică nu este determinată niciodată. Cu toate acestea, factorii epidemiologici și de risc pot sugera implicarea unor patogeni anume (**Tabelul 11-3**).

EPIDEMIOLOGIE

În Statele Unite, ~80% din cele 4 milioane de cazuri de pneumonie comunitară care apar anual sunt tratate în ambulatoriu, iar ~20% sunt tratate în spital. PC duce la peste 600 000 de spitalizări, 64 de milioane de zile de restricție a activității și 45 000 de decese anual. Costul total anual

TABELUL 11-3

FACTORII EPIDEMIOLOGICI CARE SUGEREAZĂ CAUZE POSIBILE ALE PNEUMONIEI COMUNITARE

FACTOR	PATOGEN(I) POSIBIL(I)
Alcoolism	*Streprococcus pneumoniae*, anaerobi orali *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Mycobacterium tuberculosis*
BPOC și/sau fumat	*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella* spp., *S. pneumoniae*,, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*
Boală pulmonară structurală (ex. bronșiectazie)	*P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*
Demență, accident vascular cerebral, nivel scăzut de conștiență	Anaerobi orali, bacterii enterice Gram-negative
Abces pulmonar	CA-MRSA, anaerobi orali, fungi edemici, *M. tuberculosis*, micobacterii atipice
Călătorie în Ohio sau pe văile râului St. Lawrence	*Histoplasma capsulatum*
Călătorie în sud-vestul Statelor Unite	Hantavirus, *Coccidioides* spp.
Călătorie în Asia de Sud-est	*Burkholderia pseudomallei*, virusul gripal aviar
Cazare la hotel sau pe vas de croazieră cu două săptămâni înainte	*Legionella* spp.
Activitate gripală locală	Virus gripal, *S. pneumoniae*, *S. aureus*
Expunere la lilieci sau păsări	*H. capsulatum*
Expunere la păsări	*Chlamydia psittaci*
Expunere la iepuri	*Francisella tularensis*
Expunere la oi, capre, pisici gestante	*Coxiella burnetii*

Prescurtări: CA-MRSA, *Staphilococcus aureus* rezistent la meticilină, comunitar, BPOC, bronhopneumopatie obstructivă cronică.

asociat cu PC este estimat la 9-10 miliarde de dolari. Ratele incidenței sunt cele mai mari la extremele de vârstă. Rata anuală totală în Statele Unite este de 12 cazuri la 1000 de persoane, dar numărul crește la 12-18 la 1000 de copii cu vârsta <4 ani și la 20 la 1000 de persoane cu vârsta >60 de ani.

Factorii de risc pentru PC în general și pentru pneumonia pneumococică în particular au implicații în regimul de tratament. Factorii de risc pentru PC includ alcoolismul, astmul, imunosupresia, instituționalizarea și vârsta de ≥70 de ani *versus* intervalul 60-69 ani. Factorii de risc pentru pneumonia pneumococică includ demență, boală convulsivă, insuficiență cardiacă, boală cerebrovasculară, alcoolism, fumat, bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) și infecție HIV. Pneumonia CA-MRSA este mai probabilă la pacienții cu colonizarea sau infecția pielii cu aceste bacterii. *Enterobacteriaceae* au tendința de a infecta pacienții recent spitalizați și/sau care primesc terapie antibiotică sau au comorbidități, precum alcoolismul, insuficiența cardiacă sau insuficiența renală. *P. aeruginosa* este o problemă particulară la pacienții cu boală pulmonară structurală severă, precum bronșiectazia, fibroza chistică sau BPOC severă. Factorii de risc pentru infecția *Legionella* includ diabet, cancer, boală hematologică malignă, afecțiune renală severă, infecție HIV, fumat, sexul masculin și o cazare recentă într-un hotel sau pe un vas de croazieră. (Mulți dintre acești factori de risc ar clasifica actual ca PAAM anumite cazuri care anterior au fost desemnate PC.)

MANIFESTĂRI CLINICE

Pneumonia comunitară poate varia de la indolentă la fulminantă ca prezentare și de la ușoară la fatală ca severitate. Semnele și simptomele variate care depind de progresia și severitatea infecției includ manifestări atât constituționale, cât și limitate la plămân și structurile asociate. În lumina patobiologiei bolii, sunt așteptate multe constatări.

Pacientul este frecvent febril, cu tahicardie, sau poate avea un istoric de frisoane și/sau transpirații. Tusea poate fi fie neproductivă, fie productivă, cu spută vâscoasă, purulentă sau cu striuri sangvine. În funcție de severitate, pacientul poate fi capabil să termine frazele sau poate avea dispnee accentuată. Dacă este implicată pleura, pacientul poate experimenta durere toracică pleuritică. Până la 20% din pacienți pot avea simptome gastrointestinale precum greață, vomă și/sau diaree. Alte simptome pot include oboseală, cefalee, mialgii și artralgii.

Examenul fizic furnizează informații variabile în funcție de gradul condensării pulmonare și prezența sau absența unui revărsat pleural semnificativ. Frecvența respiratorie crescută și utilizarea mușchilor respiratori accesori sunt obișnuite. Palparea poate releva freamăt tactil crescut sau scăzut, iar nota de percuție poate varia de la mată la plată, reflectând condensarea subiacentă pulmonară și, respectiv, lichidul pleural. La auscultație pot fi percepute raluri, zgomote respiratorii bronșice și posibil frecătură pleurală. Prezentarea clinică poate să nu fie atât de evidentă la bătrâni, care inițial pot avea debutul sau agravarea confuziei și alte câteva manifestări. Pacienții cu boală severă pot avea șoc septic și dovada insuficienței de organ.

DIAGNOSTIC

Când se confruntă cu o posibilă pneumonie comunitară, specialistul trebuie să adreseze două întrebări: Este

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

pneumonie și, dacă da, care este etiologia probabilă? Prima întrebare are răspuns tipic prin metode clinice și radiografice, în timp ce ultima necesită ajutorul tehnicilor de laborator.

Diagnostic clinic

Diagnosticul diferențial include deopotrivă entități infecțioase și neinfecțioase precum bronșita acută, exacerbările acute ale bronșitei cronice, insuficiența cardiacă, embolia pulmonară și pneumonita de iradiere. Importanța unei anamneze atente poate să nu fie supraapreciată. De exemplu, boala cardiacă cunoscută poate sugera agravarea edemului pulmonar, în timp ce carcinomul subiacent poate sugera leziune pulmonară secundară iradierii. Indiciile epidemiologice, cum ar fi călătoria recentă în zone cu patogeni endemici cunoscuți (ex. sud-vestul SUA), poate alerta specialistul asupra posibilităților specifice (Tabelul 11-3).

Din păcate, sensibilitatea și specificitatea constatărilor la examenul fizic sunt mai mici decât idealul, cu o medie de 58%, respectiv 67%. Prin urmare, radiografia toracică este deseori necesară pentru a diferenția PC de alte afecțiuni. Manifestările radiografice pot include factori de risc pentru severitate crescută (ex. cavitație sau implicare multilobară). Ocazional, rezultatele radiografice sugerează un diagnostic etiologic. De exemplu, pneumatocelele sugerează infecție cu *S. aureus,* iar leziunea cavitantă a lobului superior sugerează tuberculoză. CT este rar necesar, dar poate fi valoros la un pacient suspect de pneumonie postobstructivă cauzată de o tumoră sau un corp străin. Pentru ambulatoriu, evaluările clinice și radiologice sunt, de obicei, tot ce se face înaintea începerii tratamentului pentru PC, din moment ce majoritatea rezultatelor de laborator nu sunt disponibile suficient de repede pentru a influența semnificativ managementul inițial. În anumite cazuri, disponibilitatea testelor diagnostice rapide în cabinetele din ambulatoriu poate fi foarte importantă (ex. diagnosticul rapid al infecției cu virus gripal poate grăbi tratamentul medicamentos antigripal specific și prevenția secundară).

Diagnostic etiologic

De obicei, etiologia pneumoniei nu poate fi determinată numai pe baza prezentării clinice; în schimb, specialistul trebuie să se bazeze pe laborator pentru sprijin. Cu excepția a 2% din cazurile pacienților cu PC, care sunt internați în unitățile de terapie intensivă (UTI), nu există date care să arate că tratamentul direcționat către un patogen specific este statistic superior terapiei empirice. Beneficiul stabilirii unei etiologii microbiene poate fi pus astfel sub semnul întrebării, în particular în privința costului testării diagnostice. Totuși, anumite motive pot îndreptăți tentativa unui diagnostic etiologic. Identificarea unui patogen neașteptat permite îngustarea regimului empiric inițial care scade presiunea selecției antibioticelor, micșorând riscul rezistenței. În anumite cazuri, pot fi descoperiți patogeni cu implicații importante în siguranța publică, precum *Mycobacterium tuberculosis* și virusul gripal. În sfârșit, fără cultură și date privind sensibilitatea, tendința rezistenței nu poate fi urmărită precis, iar schemele terapeutice empirice sunt mai greu de conceput.

Coloraţia Gram şi cultura din spută

Scopul principal al colorației Gram a sputei este de a asigura că proba este potrivită pentru cultură. Totuși, colorația Gram poate și să identifice anumiți patogeni (ex. *S. pneumoniae, S. aureus* și bacterii Gram-negative) prin aspectul lor caracteristic. Pentru a fi adecvată culturii, o probă de spută trebuie să aibă >25 de neutrofile și <10 celule epiteliale scuamoase în câmpul microscopic de mică putere. Sensibilitatea și specificitatea colorației Gram a sputei sunt foarte variabile. Chiar în cazurile pneumoniei pneumococice bacteriemice, randamentul culturilor pozitive din probele de spută este ≤50%.

Anumiți pacienți, în special vârstnici, pot să nu fie capabili să producă o probă de spută expectorată corespunzător. Alții pot să fi început deja o cură cu antibiotice care poate interfera cu rezultatele culturii în momentul obținerii probei. Incapacitatea de a produce spută poate fi o consecință a deshidratării, iar corectarea acestei afecțiuni poate conduce la producția crescută de spută și un infiltrat mai evident pe radiografia toracică. Pentru pacienții internați la UTI și intubați, o probă de aspirat profund sau de lavaj bronhoalveolar (obținut sau nu prin bronhoscopie) are un randament crescut pe cultură când este trimisă în laboratorul microbiologic cât de repede posibil. Din moment ce etiologiile PC severe sunt cumva diferite de cele ale bolii mai ușoare (Tabelul 11-2), cel mai mare beneficiu al colorării și culturii secrețiilor respiratorii este să alerteze specialistul asupra patogenilor neașteptați și/sau rezistenți și să permită modificarea corespunzătoare a terapiei. Alte colorații și culturi (ex. colorații specifice pentru *M. tuberculosis* sau fungi) pot fi, de asemenea, utile.

Hemoculturile

Randamentul hemoculturilor, chiar și atunci când probele sunt recoltate înaintea terapiei antibiotice, este dezamăgitor de mic. Doar ~5-14% din hemoculturile de la pacienții spitalizați cu PC sunt pozitive, iar cel mai frecvent izolat patogen este *S. pneumoniae.* Deoarece toate schemele empirice recomandate oferă acoperire pneumococică, o hemocultură pozitivă pentru acest patogen are efect mic, dacă există, asupra rezultatelor clinice. În orice caz, datele privind sensibilitatea pot permite îngustarea terapiei antibiotice în cazurile potrive. Din cauza randamentului scăzut și a lipsei impactului semnificativ asupra rezultatelor, hemoculturile nu mai sunt considerate o *regulă* pentru toți pacienții cu PC spitalizați. Anumiți pacienți cu risc crescut – inclusiv cei cu neutropenie secundară pneumoniei, aspleniei sau deficiențelor de complement, cu boală hepatică cronică sau PC severă – trebuie să aibă hemocultură.

Testele antigenice

Două teste disponibile comercial detectează antigenii pneumococici și anumiți antigeni *Legionella* în urină. Testul pentru *L. pneumophila* detectează doar serogrupul 1, dar acesta reprezintă cele mai multe cazuri comunitare de legionelloză. Sensibilitatea și specificitatea testului antigenic urinar *Legionella* este de 90%, respectiv, 99%. Testul antigenic urinar pneumococic este de asemenea sensibil și specific (80% și, respectiv, >90%). Deși rezultatele fals pozitive pot fi obținute cu probe de la copiii colonizați cu pneumococ, testul este în general sigur. Ambele teste pot detecta antigenul chiar după inițierea terapiei antibiotice adecvate. Alte teste antigenice includ un test rapid pentru virusul gripal și testele de fluorescență directă pentru anticorpii anti-virus gripal și anti-virusul sincițial respirator; cele din urmă teste au o sensibilitate scăzută.

Reacția de polimerizare în lanț

Testele de reacție de polimerizare în lanț (PCR), care amplifică ADN-ul sau ARN-ul microorganismelor, sunt disponibile pentru un număr de patogeni, inclusiv *L. pneumophila* și micobacterii. În plus, un multiplex PCR poate detecta acidul nucleic al *Legionella* spp., *M. pneumoniae* și *C. pneumoniae*. Totuși, utilizarea acestor teste PCR este în general limitată la studii de cercetare. La pacienții cu pneumonie pneumococică, o încărcătură bacteriană crescută documentată prin PCR este asociată cu risc de șoc septic, necesitatea ventilației mecanice și deces. Asemenea test poate teoretic să identifice pacienții potriviți pentru internarea UTI.

Serologie

O creștere de patru ori a titrului anticorpilor specifici IgM între faza acută și cea de convalescență ale probei serice este în general considerată diagnostic de infecție cu patogenul în cauză. În trecut, testele serologice au fost utilizate pentru a ajuta la identificarea patogenilor atipici, precum și a anumitor microorganisme neobișnuite cum ar fi *Coxiella burnetti*. Recent, au căzut însă în dizgrație din cauza timpului necesar pentru obținerea rezultatului final al probei din faza de convalescență.

TRATAMENT Pneumonia comunitară

LOCUL ÎNGRIJIRII Costul managementului în spital depășește tratamentul din ambulatoriu cu un factor de 20, iar spitalizarea reprezintă cele mai multe cheltuieli legate de PC. Astfel, decizia de a interna un pacient cu PC în spital are implicații considerabile. Anumiți pacienți pot fi tratați în mod clar la domiciliu, iar alții necesită tratament în spital, dar uneori decizia este dificilă. Instrumentele care testează obiectiv acest risc al rezultatelor adverse, inclusiv boală severă și deces, pot minimiza internările în spital nenecesare. Există actual două categorii de criterii: Indexul Severității Pneumoniei (PSI), un model prognostic utilizat la identificarea pacienților cu risc mic de deces, și criteriile CURB-65, un scor al severității bolii.

Pentru determinarea PSI se acordă puncte pentru 20 de variabile, precum vârstă, boli coexistente și anomalii fizice sau date de laborator. Pe baza scorului rezultat, pacienții sunt repartizați într-una din cele cinci clase cu următoarele rate de mortalitate: clasa 1 – 0,1%; clasa 2 – 0,6%; clasa 3 – 2,8%; clasa 4 – 8,2% și clasa 5 – 29,2%. Studiile clinice demonstrează că folosirea obișnuită a PSI conduce la rate de internare mai mici pentru clasele 1 și 2 de pacienți. Pacienții din clasele 4 și 5 trebuie internați în spital, în timp ce aceia din clasa 3 trebuie în mod ideal internați într-o unitate de supraveghere până se ia o decizie ulterioară.

Criteriile CURB-65 includ cinci variabile: confuzia (C), ureea>7mmol/L (U), frecvența respiratorie ≥30/min (R), presiunea sangvină, sistolică ≤90mmHg sau diastolică≤60 mmHg (B) și vârsta ≥65 (65). Pacienții cu scor 0, în rândul cărora rata de mortalitate la 30 de zile este 1,5%, pot fi tratați în ambulatoriu. Cu un scor de 2, rata de mortalitate la 30 de zile este 9,2%, iar pacienții trebuie internați în spital. În rândul pacienților cu scoruri ≥3, ratele de mortalitate sunt 22% în total; acești pacienți pot necesita internare în UTI.

Nu este clar care instrument de evaluare este superior. PSI este mai puțin practic în camera de urgență aglomerată, din cauza nevoii de a evalua 20 de variabile. Chiar dacă criteriile CURB-65 sunt ușor de reținut, ele nu au fost studiate așa mult. Oricare sistem ar fi utilizat, aceste criterii obiective trebuie întotdeauna temperate de luarea în considerare atentă a factorilor relevanți pentru fiecare pacient, inclusiv capacitatea de a se conforma cu încredere schemei antibiotice orale și resurselor disponibile pacientului în afara spitalului. De fapt, nici PSI, nici CURB-65 nu sunt ideale pentru determinarea necesității de îngrijire în UTI. Criteriile de severitate propuse de Societatea de Boli Infecțioase din America (IDSA) și Societatea Toracică Americană (ATS) în ghidul lor pentru managementul PC sunt mai potrivite în acest scop.

REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE Rezistența la antimicrobiene este o problemă semnificativă care amenință să diminueze arsenalul terapeutic. Folosirea greșită a antibioticelor conduce la presiune crescută în selecția antibioticelor care pot afecta rezistența locală sau chiar globală prin diseminare clonală. Pentru PC, problema principală a rezistenței implică actual *S. pneumoniae* și CA-MRSA.

S. pneumoniae În general, rezistența pneumococică este dobândită prin (1) încorporarea directă a ADN și remodelare rezultând de la contactul cu bacterii

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

comensale orale strâns înrudite, (2) procesul transformării naturale sau (3) mutaţiile anumitor gene..

Limita sensibilităţii la penicilină în pneumonie a fost recent crescută de la concentraţia minimă inhibitorie (CMI) de ≤0,6 µg/mL la CMIde ≤2 µg/ mL. Limitele pentru rezistenţă intermediară au fost crescute la 4 µ/mL (de la 0,1-1 µg/mL) şi, respectiv, ≥8 µg/mL (de la ≥ 2 µg/mL). Aceste modificări ale pragurilor de sensibilitate au condus la la scăderea dramatică a proporţiei tulpinilor pneumococice considerate nonsensibile. Pentru meningite, pragurile CMI rămân la fostele niveluri. Din fericire, rezistenţa la penicilină apare în platou înainte de modificarea pragurilor CMI. Rezistenţa pneumococică la medicamentele ß-lactami este numai din cauza afinităţii mici a proteinelor de legare a penicilinei. Factorii de risc pentru infecţia pneumococică rezistentă la penicilină includ terapie antimicrobiană recentă, vârsta <2 ani sau >65 de ani, prezenţa în centrele de îngrijire de zi, spitalizarea recentă şi infecţia HIV.

În contrast cu rezistenţa la penicilină, rezistenţa la macrolide creşte prin mai multe mecanisme. *Modificarea sitului ţintă* este cauzată de metilarea ribozomală în ARNr 23 s codat de gena *ermB,* ce duce la rezistenţă la antibiotice macrolide, lincozamide şi streptogramină tip B. Fenotipul MLS_B este asociat cu nivel crescut de rezistenţă, cu CMI tipică de ≥64 µg/mL. *Mecanismul de eflux* codat de gena *mef (fenotip M)* este, de obicei, asociat cu rezistenţă scăzută (CMI, 1-32 64 µg/mL). Aceste două mecanisme reprezintă ~45%, respectiv ~65% din tulpinile pneumococice rezistente în Statele Unite. Rezistenţa crescută la macrolide este mai comună în Europa, în timp ce rezistenţa scăzută pare să predomine în America de Nord. Deşi au fost raportate eşecuri clinice cu macrolide, mulţi experţi consideră că aceste medicamente au încă un rol în managementul pneumoniei pneumococice în America de Nord.

A fost raportată rezistenţa pneumococică la fluorochinolone (ex. ciprofloxacină şi levofloxacină). Modificările pot apărea într-unul sau în amândouă siturile ţintă (topoizomerazele II şi IV); modificări în aceste două situri de obicei rezultă din mutaţiile în genele *gyrA* şi respectiv *parC*. Reprezintă o îngrijorare numărul în creştere de tulpini pneumococice care, deşi la testare sunt sensibile la fluorochinolone, au deja o mutaţie într-unul din siturile ţintă. Asemenea microorganisme mai pot suferi o mutaţie secundară care le va face total rezistente la fluorochinolone. În plus, un rol în rezistenţa pneumococică la fluorochinolone îl poate juca o pompă de eflux. Tulpinile rezistente la medicamente din trei sau mai multe clase microbiene cu mecanisme diferite de acţiune sunt considerate rezistente la multiple medicamente (MDR). Şi predilecţia pentru o asociere dintre rezistenţă pneumococică la penicilină şi sensibilitate redusă la alte medicamente cum ar fi macrolidele, tetraciclinele şi trimetoprim-sulfametoxazol, reprezintă o preocupare. În Statele Unite, 58,9 % din tulpinile pneumococice din sânge rezistente la penicilină sunt rezistente şi la macrolide.

Cel mai important factor de risc pentru infecţia pneumococică rezistentă la antibiotic este utilizarea unui antibiotic specific în ultimele 3 luni. Prin urmare, istoricul pacientului de tratament antibiotic anterior este un factor important în evitarea utilizării unui antibiotic nepotrivit.

Staphiloccocus aureus meticilino-rezistent comunitar (CA-MRSA) Pneumonia comunitară cu MRSA poate fi cauzată de infecţie cu tulpini clasice dobândite în spital sau cu tulpini dobândite în comunitate mai recent identificate, distincte genotipic şi fenotipic. Cele mai multe infecţii cu fostele tulpini au fost dobândite direct sau indirect prin contact cu mediul de asistenţă medicală şi actual ar fi clasificate drept PAAM. În anumite spitale, tulpinile CA-MRSA sunt înlocuite de tulpinile clasice dobândite în spital – o tendinţă care sugerează că tulpinile noi pot fi mai robuste.

Rezistenţa la meticilină a *S. aureus* este determinată de gena *mecA*, care codifică rezistenţa la toate medicamentele β-lactamice. Au fost descrise cel puţin cinci tipuri de *casete cromozomiale stafilococice mec (SSCmec).* Tulpina tipică dobândită în spital de obicei are tipul II sau III, în timp ce CA-MRSA are un element SSC*mec* tip IV. Tulpinile CA-MRSA au tendinţa de a fi mai puţin rezistente decât tulpinile vechi dobândite comunitar şi sunt deseori sensibile la trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicină şi tetraciclină în plus la vancomicină şi linezolid. Totuşi, tulpinile CA-MRSA pot purta şi gene pentru superantigeni, cum ar fi enterotoxinele B şi C şi leucocidina Panton-Valentine, o toxină cu tropism pentru membrană ce poate crea pori citolitici în neutrofilele polimorfonucleare, monocite şi macrofage.

Bacilii Gram-negativi O discuţie detaliată despre rezistenţa în rândul bacililor Gram-negativi este dincolo de scopul acestui capitol. Rezistenţa la fluorochinolone în rândul tulpinilor de *Escherichia coli* din comunitate pare a fi în creştere. *Enterobacter* spp. sunt tipic rezistente la cefalosporine; medicamentele de elecţie împotriva acestor bacterii sunt de obicei fluorochinolonele sau carbapenemele. Similar, când sunt documentate sau suspectate infecţii din cauza bacteriilor care produc ß- lactamaze cu spectru larg, trebuie folosită o fluorochinolonă sau o carbapenemă; aceste tulpini MDR sunt mai probabil implicate în PAAM..

MANAGEMENTUL ANTIBIOTIC INIŢIAL Având în vedere că specialistul cunoaşte rar etiologia PC la începutul tratamentului, terapia iniţială este de obicei empirică şi este desemnată să acopere cei mai probabili patogeni (**Tabelul 11- 4**). În toate cazurile, tratamentul

antibiotic trebuie inițiat cât de repede posibil. Ghidul pentru tratamentul PC în Statele Unite (rezumat în Tabelul 11-4) reprezintă afirmațiile comune ale IDSA și ATS; ghidul canadian aparține Societății Canadiene de Boli Infecțioase și Asociației Toracice Canadiene. În aceste ghiduri, acoperirea este întotdeauna oferită pentru pneumococi și patogeni atipici. În schimb, ghidul pentru țările europene nu include întotdeauna acoperire a patogenilor atipici bazată pe date epidemiologice locale. Abordarea SUA-Canada este susținută de informații retrospective din diverse studii și baze de date administrative incluzând mii de pacienți. Acoperirea patogenilor atipici oferită de adăugarea unei macrolide la o cefalosporină sau de utilizarea unei fluorochinolone singure a fost constant asociată cu o reducere semnificativă a ratelor mortalității comparate cu cele pentru acoperirea cu β-lactam singur.

Terapia cu o macrolidă sau o fluorochinolonă în ultimele 3 luni este asociată cu o probabilitate crescută de infecție cu o tulpină rezistentă de *S. pneumoniae*. Din acest motiv, trebuie folosit un regim pe bază de fluorochinolonă la pacienții care au primit recent macrolide și viceversa (Tabelul 11-4).

Odată ce sunt cunoscute agentul/agenții etiologic(i) și sensibilitățile, terapia poate fi modificată să țintească patogenul/ii specific(i). Totuși, această decizie nu este întotdeauna simplă. În cazul în care hemoculturile prezintă *S. pneumoniae* sensibil la penicilină după două zile de

TABELUL 11-4

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC EMPIRIC AL PNEUMONIEI COMUNITARE

În ambulatoriu
Pacient anterior sănătos, fără tratament antibiotic în ultimele 3 luni
• O macrolidă (claritromicină [500 mg *p.o.* x 2/zi] sau azitromicină [500 mg *p.o.* o dată, apoi 250 mg/zi]) *sau*
• Doxiciclină (100 mg *p.o.* x 2/zi)
Comorbidități sau tratamente antibiotice în ultimele 3 luni: se alege o alternativă din diverse clase
• Fluorochinolonă respiratorie (moxifloxacină [400 mg *p.o.* pe zi], gemifloxacină [320 mg *p.o.* pe zi], levofloxacină [750 mg *p.o.* pe zi]) *sau*
• Un agent β-lactamic (se preferă amoxicilină în doze mari [1 g x 3/zi] sau amoxicilină/clavulanat [2 g x 2/zi]); alternative: ceftriaxonă [1-2 g *i.v.* pe zi], cefpodoximă [200 mg *p.o.* x 2/zi], cefuroxim [500 mg *p.o.* x 2/zi] ***plus*** o macrolidă[a]
În regiunile cu o rată mare de rezistență crescută a pneumococilor la macrolide[b], se iau în considerare alternativele listate mai sus pentru pacienții cu comorbidități.
Pacienții internați, dar nu în UTI
• Fluorochinolonă respiratorie (moxifloxacină [400 mg *p.o.* sau *i.v.* pe zi], gemifloxacină [320 mg *p.o.* pe zi], levofloxacină [750 mg *p.o.* sau *i.v.* pe zi]
• Un agent β-lactamic[c] (cefotaxim [1-2 g *i.v.* la 8 ore], ceftriaxonă [1-2 g *i.v.*pe zi], ampicilină [1-2 g *i.v.* la 4-6 ore], ertapenem [1g *i.v.* pe zi la anumiți pacienți] ***plus*** o macrolidă[d] (claritromicină orală sau azitromicină [ca mai sus pentru pacienții anterior sănătoși] sau azitromicină *i.v.* [1g o dată, apoi 500 mg pe zi]),
Pacienți internați în UTI
• Un agent β-lactamic[e] (cefotaxim [1-2 g *i.v.* la 8 ore], ceftriaxonă [2 g *i.v.* pe zi], ampicilină-sulfbactam [2 g *i.v.* la 8 ore] ***plus***
• Azitromicină sau o fluorochinolonă (ca mai sus pentru ambulatoriu sau pacienți internați, dar nu în UTI)
Preocupări speciale
Dacă se suspicionează *Pseudomonas*:
• Un agent β-lactamic antipneumococic, antipseudomonas (piperacilină/tazobactam [4,5 g *i.v.* la 6 ore], cefepim [1-2 g *i.v.* la 12 ore], imipenem [500 mg *i.v.* la 6 ore], meropenem [1g *i.v.* la 8 ore] ***plus*** fie ciprofloxacină (400 mg *i.v.* la 12 ore), fie levofloxacină (750 mg *i.v.* pe zi)
• Un agent β-lactamic de mai sus ***plus*** un aminoglicozid (amikacină [15 mg/kg pe zi] sau tobramicină [1,7 mg/kg pe zi] și azitromicină)
• Un agent β-lactamic[f] de mai sus ***plus*** un aminoglicozid ***plus*** o fluorochinolonă antipneumococică
Dacă se suspicionează CA-MRSA
• Se adaugă linezolid (600 mg *i.v.* la 12 ore) sau vancomicină (1g *i.v.* la 12 ore).

[a] Doxiciclina (100 mg *p.o.* x 2/zi) este o alternativă la macrolide.
[b] CMI de >16 μg/mL la 25% din tulpinile izolate.
[c] La pacienții alergici la penicilină, trebuie utilizată o fluorochinolonă respiratorie.
[d] Doxiciclina (100 mg *i.v.* la 12 ore) este o alternativă la macrolide.
[e] La pacienții alergici la penicilină, se utilizează o fluorochinolonă respiratorie și aztreonam (2 g *i.v.* la 8 ore).
[f] La pacienții alergici la penicilină, se substituie aztreonamul.
Abrevieri: CA-MRSA, *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent comunitar; UTI, unități de terapie intensivă.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

tratament cu o macrolidă plus un β-lactam sau cu o fluorochinolonă singură, terapia ar trebui să fie schimbată cu penicilină singură? Preocuparea aici este că un ß-lactam singur nu ar fi eficient în 15% cazuri potențiale cu co-infecții atipice. Nu există abordări standard. În toate cazurile, trebuie avuți în vedere pacientul individual și diverșii factori de risc.

Managementul pneumoniei pneumococice bacteremice este de asemenea controversat. Date din studii nerandomizate sugerează că terapia combinată (în special cu macrolide și β-lactam) este asociată cu o rată de mortalitate mai mică decât monoterapia, în special la pacienții cu boală severă. Motivul exact este necunoscut, dar explicațiile posibile includ un efect antibacterian aditiv sau sinergic, toleranță antimicrobiană, coinfecție atipică sau efecte imunomodulatoare ale macrolidelor.

Pentru pacienții cu PC internați la UTI, riscul infecției cu *P. aeruginosa* sau CA-MRSA este crescut, iar acoperirea trebuie luată în considerare când un pacient are factori de risc sau colorația Gram sugestivă pentru acești patogeni (Tabelul 11- 4). Dacă se suspectează infecția cu CA-MRSA, trebuie adăugat fie linezolid, fie vancomicină la schema empirică inițială. Există o preocupare legată de pierderea potenței vancomicinei împotriva MRSA; în plus, vancomicina nu atinge concentrații semnificative în lichidul de pe membrana epitelială, în timp ce concentrațiile de linezolid la acest loc depășesc CMI pentru MRSA în timpul întregului interval de dozare.

Deși pacienții internați au primit tradițional terapie inițială pe cale *i.v.*, anumite medicamente – în special fluorochinolonele – sunt foarte bine absorbite și pot fi administrate oral încă de la început la anumiți pacienți. Pentru pacienții inițial tratați *i.v.*, trecerea la tratamentul oral este adecvată dacă pacientul poate ingera și absorbi medicamentele, dacă este stabil hemodinamic și dacă prezintă ameliorare clinică.

Durata tratamentului pentru PC a generat un interes considerabil. Pacienții au fost anterior tratați timp de 10-14 zile, dar studiile cu fluorochinolone și telitromicină sugerează că o cură de 5 zile este suficientă pentru PC, altfel necomplicată. Chiar o singură doză de ceftriaxonă a fost asociată cu o rată semnificativă de vindecare. O cură mai lungă este necesară pentru pacienții cu bacteriemie, infecție metastatică sau infecție cu patogen virulent, ca *P. aeruginosa* sau CA-MRSA.

CONSIDERAȚII GENERALE Pe lângă terapia antimicrobiană adecvată, în rezolvarea PC, PAAM sau PN/PAV se aplică anumite considerații generale. Hidratarea adecvată, terapia cu oxigen pentru hipoxemie și ventilația asistată, când este necesar, sunt importante pentru succesul terapiei. Pacienții cu PC severă, care rămân hipotensivi în ciuda refacerii lichidului, pot avea insuficiență adrenergică și pot răspunde la tratamentul cu glucocorticoizi. Terapia imunomodulatoare în forma alfa drotrecogină (activată) trebuie luată în considerare pentru pacienții cu PC cu șoc septic persistent și scoruri APACHE II ≥25, în special dacă infecția este cauzată de *S. pneumoniae*. Valoarea altor forme de terapie adjuvantă, cum sunt glucocorticozii, statinele și inhibitorii enzimelor de conversie a angiotensinei, rămâne nedovedită în managementul PC.

Eșecul ameliorării Pacienții care răspund lent la terapie trebuie reevaluați în aproximativ ziua a treia (mai devreme dacă starea lor se agravează mai degrabă decât dacă nu se ameliorează), și trebuie luate în considerare diverse scenarii posibile. Un număr de afecțiuni neinfecțioase pot mima pneumonia, inclusiv edemul pulmonar, embolia pulmonară, carcinomul pulmonar, pneumonitele de iradiere și de hipersensibilitate și boala țesutului conjunctiv ce implică plămânii. Dacă pacientul are PC și tratamentul este țintit pe patogenul corect, lipsa răspunsului poate fi explicată în mai multe moduri. Patogenul poate fi rezistent la medicamentul selectat sau un focar sechestat (ex. abces sau empiem pulmonar) poate bloca accesul antibioticului/celor la patogen. Pacientul poate lua fie medicamentul nepotrivit, fie medicamentul corect în doză sau ritm greșite de administrare. Este, de asemenea, posibil ca PC să diagnosticată corect, dar să aibă drept cauză un patogen nesuspectat (ex. CA-MRSA, *M. tuberculosis* sau un fung). Suprainfecțiile nosocomiale – atât pulmonare, cât și extrapulmonare – sunt explicații posibile pentru eșecul ameliorării sau agravare. În toate cazurile de răspuns întârziat sau de agravare a afecțiunii, pacientul trebuie să fie reevaluat atent și trebuie inițiate investigații corespunzătoare. Acestea pot include diverse proceduri, precum CT sau bronhoscopie.

Complicații Ca în cazul altor infecții severe, complicațiile comune ale PC severe includ insuficiență respiratorie, șoc și insuficiență multiplă de organ, coagulopatie și exacerbarea comorbidităților. Trei afecțiuni particulare remarcabile sunt infecția metastatică, abcesul pulmonar și revărsatul pleural complicat. Infecția metastatică (ex. abcesul cerebral sau endocardita), deși neobișnuită, necesită atenția imediată a specialistului, cu urmărire detaliată și tratament adecvat prompt. Abcesul pulmonar poate apărea în asociere cu aspirația sau cu infecția cauzată de un singur patogen al PC, cum ar fi CA-MRSA, *P. aeruginosa* sau (rar) *S. pneumoniae*. Pneumonia de aspirație este în mod tipic o infecție mixtă polimicrobiană ce implică atât aerobi, cât și anaerobi. În fiecare scenariu, trebuie să fie realizat drenajul și administrate antibiotice care acoperă patogenii cunoscuți sau suspectați. Un revărsat pleural semnificativ trebuie căutat deopotrivă în scop diagnostic și terapeutic. Dacă lichidul are un pH <7, un nivel al glucozei de 2,2 mmol/L și o concentrație a lactat dehidrogenazei de >1000 U/L

sau dacă se observă sau se cultivă bacterii, atunci lichidul trebuie drenat; un tub de drenaj este de obicei necesar.

Urmărire Febra și leucocitoza dispar de obicei în 2-4 zile la pacienți altfel sănătoși cu PC, dar manifestările fizice pot persista mai mult. Anomaliile de pe radiografia toracică se resorb mai greu și pot necesita 4-12 săptămâni pentru dispariție, cu o viteză a eliminării ce depinde de vârsta pacientului și boala pulmonară subiacentă. Pacienții pot fi externați de îndată ce afecțiunile clinice sunt stabile, fără probleme medicale active care să necesite îngrijire în spital. Locul rezidenței după ieșirea din spital (azil, acasă cu familia, singur la domiciliu) este un criteriu important, în special la pacienții în vârstă. Pentru un pacient a cărui stare se ameliorează și care (dacă a fost spitalizat) a fost externat, radiografia de urmărire poate fi realizată la ~4-6 săptămâni mai târziu. Dacă recidiva este documentată, în special la același segment pulmonar, trebuie luată în considerare posibilitatea unui neoplasm subiacent.

PROGNOSTIC

Prognosticul PC depinde de vârsta pacientului, comorbidități și locul tratamentului (ambulatoriu sau internare). Pacienții tineri fără comorbidități reacționează bine și, de obicei, se refac total după ~ 2 săptămâni. Pacienții mai în vârstă și cei cu afecțiuni comorbide pot necesita mai multe săptămâni pentru recuperare totală. Rata de mortalitate totală pentru grupul din ambulatoriu este <1%. Pentru pacienții care necesită spitalizare, rata mortalității totale este estimată la 10 %, cu ~ 50% din decese direct atribuibile pneumoniei.

PREVENȚIE

Principala măsură preventivă este vaccinarea. Recomandările Comisiei de Experți privind Practicile Imunizării trebuie urmate pentru vaccinurile gripale și pneumococice. În cazul unui focar gripal, pacienții neprotejați, cu risc de complicații, trebuie să fie vaccinați imediat și să primească chimioprofilaxie fie cu oseltamivir, fie cu zanamivir timp de două săptămâni – adică până când nivelul anticorpilor induși de vaccin este suficient de crescut. Din cauza riscului mare de infecție pneumococică, chiar în rândul pacienților fără boli pulmonare obstructive, fumătorii trebuie puternic încurajați să stopeze fumatul. Un vaccin conjugat pneumococic heptavalent disponibil produce antigeni dependenți de celulele T care determină memorie imunologică pe termen lung. Administrarea vaccinului la copii a condus la o scădere totală a prevalenței pneumococilor rezistenți la medicamente antimicrobiene și a incidenței bolii pneumococice invazive în rândul copiilor și adulților, deopotrivă. Totuși, vaccinarea poate fi urmată de înlocuirea serotipurilor din vaccin cu serotipuri care nu sunt în vaccin (ex. 19A și 35B).

PNEUMONIA ASOCIATĂ ASISTENȚEI MEDICALE

PAAM reprezintă o tranziție între PC clasică și PDS tipică. Definiția PAAM este încă flexibilă, din cauza lipsei de studii pe scară largă. Mai multe studii disponibile au fost limitate la pacienții cu pneumonie cu culturi pozitive. În aceste studii, incidența patogenilor MDR în PAAM a fost la fel de mare sau mai mare decât la PN/PAV. MRSA în particular a fost mai comun în PAAM decât în PN/PAV tradiționale. Invers, studiile prospective în centre cu asistență nonterțiară au descoperit o incidență scăzută a patogenilor MDR în PAAM.

Pacienții cu riscul cel mai mare pentru PAAM nu sunt bine definiți. Pacienții din azile nu prezintă întotdeauna risc crescut de infecție cu patogeni MDR. Evaluarea atentă a rezidenților cu pneumonie din azile sugerează că riscul lor de infecție MDR este nul dacă nu au primit recent antibiotice și dacă sunt independenți în cele mai multe activități cotidiene. Invers, pacienții din azile prezintă risc crescut de infecție cu virus gripal sau alți patogeni ai pneumoniei atipice. Grija exagerată privind patogenii MDR conduce ocazional la eșecul acoperirii patogenilor atipici în tratarea pacienților din azile. În plus, pacienții care primesc terapie perfuzabilă la domiciliu sau care sunt pe dializă cronică prezintă probabil risc particular de pneumonie cu MRSA, dar pot să nu prezinte risc mai mare pentru infecția cu *Pseudomonas* sau *Acinetobacter* decât alți pacienți care dezvoltă PC.

În general, managementul PAAM din cauza patogenilor MDR este similar celui PN/ PAV MDR. Acest subiect va fi prin urmare acoperit în secțiunile ulterioare despre PN și PAV. Prognosticul pentru PAAM este intermediar între cel al PC și PAV și este mai apropiat de cel al PDS.

PNEUMONIA ASOCIATĂ VENTILAȚIEI MECANICE

Cea mai multă cercetare despre PAV a fost concentrată pe boala din spitale. Totuși, informația și principiile bazate pe această cercetare pot fi aplicate și PN non UTI, dar și PAAM. Marea diferență dintre PAV și PAAM/PN este dependența de sputa expectorată pentru diagnosticul microbiologic al PAV (ca și pentru PC) , care se complică mai departe cu colonizare frecventă prin patogeni la pacienți cu PN sau PAAM.

Etiologie

Potențialii agenți etiologici ai PAV includ atât patogeni bacterieni MDR, cât și neMDR (**Tabelul 11- 5**). Grupul neMDR este aproape identic cu patogenii descoperiți în PC severă (Tabelul 11-2); nu este surprinzător că asemenea patogeni predomină dacă PAV se dezvoltă în primele 5-7 zile ale internării în spital. Totuși, dacă pacienții au alți factori de risc pentru PAAM, sunt suspicionați patogenii MDR,

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

chiar devreme în cursul spitalizării. Frecvența relativă a patogenilor MDR individuali poate varia semnificativ de la spital la spital și chiar între diferite secții de asistență medicală ale aceleiași instituții. Cele mai multe spitale au probleme cu *P. aeruginosa* și MRSA, dar alți patogeni MDR sunt deseori specifici instituțiilor. Mai puțin comuni, patogenii fungici și virali cauzează PAV, de obicei afectând pacienții sever imunocompromiși. Rar, virusurile comunitar cauzează miniepidemii, de obicei când sunt introduse de asistenți medicali bolnavi.

Epidemiologie

Pneumonia este o complicație comună în rândul pacienților care necesită ventilație mecanică. Prevalența estimată variază între 6 și 52 de cazuri la 100 de pacienți, depinzând de populația studiată. În orice zi din UTI, o medie de 10% din pacienți vor avea pneumonie – PAV în majoritatea copleșitoare a cazurilor. Frecvența diagnosticului nu este statică, ci se schimbă cu durata ventilației mecanice, cu *hazard ratio* cel mai crescut în primele 5 zile și platou în cazurile adiționale (1% pe zi) după ~2 săptămâni. Totuși, rata cumulativă în rândul pacienților care rămân ventilați pentru 30 de zile este mărită, până la 70%. Deseori aceste rate nu reflectă reapariția PAV la același pacient. Odată ce un pacient ventilat este transferat într-un centru de asistență cronică sau la domiciliu, incidența pneumoniei scade semnificativ, în special în absența altor factori de risc pentru pneumonie. Totuși, în unitățile cu pacienți ventilați cronic, traheobronșitele purulente devin o problemă semnificativă, deseori interferând cu eforturile de a dezvăța pacienții de ventilația mecanică.

TABELUL 11-5

CAUZELE MICROBIOLOGICE ALE PNEUMONIEI ASOCIATE VENTILAȚIEI MECANICE

PATOGENI NE-MDR	PATOGENI MDR
Streptococcus pneumoniae	*Pseudomonas aeruginisa*
Alte *Streptococcus* spp.	MRSA
Haemophilus influenzae	*Acinetobacter* spp
MSSA	Enterobacteriaceae rezistente la antibiotic
Enterobacteriaceae sensibile la antibiotic	*Enterobacter* spp.
Escherichia coli	Tulpini ESBL-pozitive
Klebsiella pneumoniae	Spp *Klebsiella*
Proteus spp.	*Legionella pneumophilia*
Enterobacter spp.	*Burkholderia cepacia*
Serratia marcescens	*Aspergillus* spp.

Prescurtări: ESBL, β-lactamaze cu spectru extins; MDR, rezistență la multiple medicamente; MRSA, *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent; MSSA, *S. aureus* meticilino-sensibil.

Trei factori sunt importanți în patogeneza PAV: colonizarea orofaringelui cu microorganisme patogene, aspirația acestora din orofaringe în tractul respirator inferior și compromiterea mecanismelor de apărare normală ale gazdei. Cei mai mulți factori de risc și strategiile de prevenție corespunzătoare aparțin unuia din acești trei factori (Tabelul 11-6).

Cel mai evident factor de risc este sonda endotraheală, care șuntează factorii mecanici normali ce previn aspirația. În timp ce prezența unei sonde endotraheale poate preveni aspirația volumelor mari, microaspirația este exacerbată, de fapt, de acumularea secrețiilor deasupra manșetei. Tubul endotraheal și nevoia concomitentă de aspirație pot deteriora mucoasa traheală, facilitând astfel colonizarea traheală. În plus, bacteriile patogene pot forma un biofilm de glicocalix pe suprafața tubului care îl protejează atât de antibiotice, cât și de apărarea gazdei. Bacteriile pot, de asemenea, să fie dislocate în timpul aspirației și pot reinocula traheea sau mici fragmente de glicocalix pot emboliza în căile aeriene distale, purtând bacteriile cu ele.

La o proporție mare din pacienții grav bolnavi, flora orofaringiană normală este înlocuită cu microorganisme patogene. Cei mai importanți factori de risc sunt: presiunea selecției antibiotice, infecția încrucișată de la alți pacienți infectați/colonizați sau echipament contaminat și malnutriția. Dintre acești factori, expunerea la antibiotic ridică de departe cel mai mare risc. Patogenii ca *P. aeruginosa* nu cauzează aproape niciodată infecție la pacienții fără expunere anterioară la antibiotice. Accentul pus recent pe igiena mâinilor a scăzut rata infecției încrucișate.

Modul în care apărarea tractului respirator inferior devine depășită rămâne puțin înțeleasă. Aproape toți pacienții intubați experimentează microaspirație și sunt cel puțin tranzitor colonizați cu bacterii patogene. Totuși, doar aproape o treime din pacienții colonizați dezvoltă PAV. Colonia reprezintă creșteri la niveluri mari, uneori cu zile înaintea dezvoltării pneumoniei clinice; aceste creșteri sugerează că pasul final în dezvoltarea PAV, independent de aspirație și colonizarea orofaringiană, este depășirea apărării gazdei. Pacienții sever bolnavi, cu sepsis și traumatism, par a intra într-o stare de imunoparalizie mai multe zile după internarea în UTI – un timp care corespunde celui mai mare risc de dezvoltare a PAV. Mecanismul acestei imunosupresii nu este clar, deși au fost sugerați mai mulți factori. Hiperglicemia afectează funcția neutrofilelor, iar studiile sugerează că menținerea glicemiei aproape de normal cu insulină exogenă poate avea efecte benefice, inclusiv scăderea riscului de infecție. Transfuziile mai frecvente afectează, de asemenea, răspunsul imun.

Manifestările clinice

În PAV, manifestările clinice sunt în general aceleași ca și în alte forme de pneumonie: febră, leucocitoză, creșterea secrețiilor respiratorii și condensare pulmonară la examenul fizic, împreună cu infiltrat radiologic nou sau modificat.

TABELUL 11-6

MECANISMELE PATOGENE ȘI STRATEGIILE DE PREVENȚIE CORESPUNZĂTOARE PENTRU PNEUMONIA ASOCIATĂ VENTILAȚIEI MECANICE

MECANISM PATOGEN	STRATEGIE DE PREVENȚIE
Colonizarea orofaringiană cu bacterii patogene	
Eliminarea florei normale	Evitarea curelor de antibiotice prelungite
Aspirația orofaringiană masivă în timpul intubării	Cure scurte de antibiotice profilactice la pacienții comatoși[a]
Refluxul gastroesofagian	Alimentație[b] enterică postpilorică, evitarea reziduurilor gastrice mari, a agenților prokinetici
Suprapopularea bacteriană a stomacului	Agenți profilactici care cresc pH-ul gastric, decontaminarea selectivă a tractului digestiv cu antibiotice neabsorbabile[b]
Infecția încrucișată de la alți pacienți colonizați	Spălarea mâinilor (în special frecarea mâinilor cu alcool), educarea[a] intensivă privind controlul infecției, izolare, curățarea adecvată a echipamentului reutilizabil
Aspirația masivă	Intubația endotraheală, evitarea sedării, decompresia obstrucției intestinului subțire
Microaspirația în jurul sondei endotraheale	
Intubația endotraheală	Ventilația noninvazivă[a]
Durata prelungită a ventilației	Trezirea zilnică din sedare[a], protocoale de stopare a ventilației[a]
Deglutiție anormală	Traheostomie percutană incipientă[a]
Acumularea de secreții deasupra sondei endotraheale	Ridicarea capului patului[a], aspirația continuă cu sondă endotraheală specializată[a], evitarea reintubării, minimizarea sedării și transportul pacientului
Alterarea apărării gazdei în segmentul respirator inferior	Controlul riguros al glicemiei[a], scăderea pragului transfuziilor de hemoglobină, formule de alimentație enterală specializată.

[a] Strategiile își demonstrează eficiența în cel puțin un studiu controlat randomizat.
[b] Strategiile cu studii randomizate negative sau rezultate contradictorii.

Frecvența radiografiilor toracice anormale înainte de debutul pneumoniei și limitările tehnicii radiografice portabile fac interpretarea radiografiilor mai dificilă la pacienții intubați decât la cei neintubați. Alte manifestări clinice pot fi tahipnee, tahicardie, deteriorarea oxigenării și creșterea debitului ventilator.

Diagnostic

Niciun set de criterii nu furnizează un diagnostic de încredere pentru pneumonie la un pacient ventilat. Incapacitatea de a identifica asemenea pacienți compromite eforturile de a preveni și de a trata PAV și chiar pune sub semnul întrebării estimarea impactului PAV asupra ratelor mortalității.

Aplicarea criteriilor clinice conduce constant la supradiagnosticul PAV, în mare parte din cauza a trei constatări comune la un pacient cu risc: (1) colonizarea traheală cu bacterii patogene la pacienții cu sonde endotraheale, (2) multiple cauze alternative de infiltrate radiografice la pacienții ventilați mecanic și (3) frecvența crescută a altor surse de febră la pacienții critici. Diagnosticul diferențial al PAV include un număr de entități, precum edemul pulmonar atipic, contuzia pulmonară, hemoragia alveolară, pneumonitele de hipersensibilitate, ARDS și embolia pulmonară. Constatările clinice la pacienții ventilați cu febră și/sau leucocitoză pot avea cauze alternative, inclusiv diareea asociată antibioticelor, sinuzita, infecția tractului urinar, pancreatita și febra medicamentoasă. Afecțiunile care mimează pneumonia sunt deseori documentate la pacienții la care PAV a fost exclusă prin tehnici clare de diagnostic. Cele mai multe din aceste diagnostice alternative nu necesită tratament antibiotic, necesită antibiotic diferit de cel folosit pentru a trata PAV sau necesită intervenții adiționale, precum drenajul chirurgical sau îndepărtarea cateterului, pentru management optim.

Dilema diagnostică a condus la dezbateri și controverse. Întrebarea principală este dacă o abordare a culturii cantitative ca mijloc de eliminare a diagnosticului clinic fals pozitiv este superioară abordării clinice îmbunătățite cu principiile învățate de la analizele culturilor cantitative. Cel mai recent ghid ISDA/ATS pentru PAAM sugerează că oricare abordare este validă clinic.

Abordarea culturii cantitative

Esența abordării culturii cantitative este de a deosebi între colonizare și infecția adevărată prin determinarea încărcăturii bacteriene. Cu cât proba diagnostică este mai distală în arborele respirator, cu atât mai specifice sunt rezultatele, cu atât mai mic este pragul de creștere necesar diagnosticării pneumoniei și excluderii colonizării. De exemplu, un aspirat endotraheal cantitativ are randament asupra probelor proximale, iar pragul diagnostic este de 10^6cfu/mL. Metoda brosajului probei protejate, în schimb, obține probe distale și are un prag de 10^3cfu/mL. Invers, sensibilitatea

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

scade pe măsură ce sunt obținute mai multe secreții distale, în special când sunt colectate în orb (adică printr-o altă tehnică decât bronhoscopia). Testele adiționale care pot crește randamentul diagnosticului includ colorația Gram, numărătoarea diferențiată a celulelor, colorații pentru microorganisme intracelulare și detectarea nivelurilor crescute ale proteinelor locale ca răspuns la infecție.

Mai multe studii au comparat cohorte de pacienți gestionați prin metode variate ale culturii cantitative. Deși aceste studii au confirmat probleme ale sensibilității și specificității relative, rezultatele nu au fost semnificativ diferite pentru grupurile variate de pacienți. Ghidurile IDSA/ATS sugerează că toate metodele sunt adecvate și că alegerea depinde de disponibilitatea și expertiza locală.

Punctul slab al abordării cantitative este efectul asupra terapiei antibiotice. În cazul microorganismelor sensibile, o singură doză de antibiotic poate reduce numărul coloniei sub pragul diagnostic. Schimbările recente în terapia antibiotică sunt cele mai importante. După 3 zile, caracteristicile operante ale testelor sunt aproape la fel, ca și cum nicio terapie antibiotică nu a fost administrată. Invers, numărul de colonii care depășește pragul diagnostic în timpul terapiei cu antibiotice sugerează că antibioticele curente sunt ineficiente. Chiar și răspunsul normal al gazdei poate fi suficient pentru a reduce numărul culturilor cantitative sub pragul diagnostic, dacă proba este tardivă. Pe scurt, expertiza în tehnicile culturii cantitative este importantă, cu o probă obținută cât mai curând după ce pneumonia este suspectată, iar terapia antibiotică este inițiată sau schimbată.

Într-un studiu ce compara abordarea cantitativă cu cea clinică, folosirea culturilor cantitative bronhoscopice a condus la utilizarea semnificativ mai mică a antibioticelor la 14 zile după începerea studiului și la rate mai mici ale mortalității și mortalității ajustate de severitate la 28 de zile. În plus, au fost găsite locuri de infecție alternative la pacienții randomizați pentru strategia culturii cantitative. Un aspect critic al acestui studiu a fost că tratamentul antibiotic a fost inițiat doar la pacienții a căror probă respiratorie colorată Gram a fost pozitivă sau care au prezentat semne de instabilitate hemodinamică. Mai puțin de jumătate din pacienți au fost tratați pentru pneumonie în grupul bronhoscopiei și doar o treime din microorganisme au fost cultivate. Alte studii, care nu au demonstrat un impact benefic similar al culturii cantitative asupra rezultatelor, nu au corelat strâns tratamentul antibiotic cu rezultatele culturii cantitative și alte teste.

Abordarea clinică

Lipsa specificității unui diagnostic clinic de PAV a condus la eforturi de a îmbunătăți criteriile de diagnostic. Scorul Infecției Pulmonare Clinice (CPIS) a fost dezvoltat prin cântărirea criteriilor clinice variate folosite în general pentru diagnosticul PAV (**Tabelul 11-7**). Utilizarea CPIS permite selectarea pacienților cu risc scăzut care pot necesita terapie antibiotică pe termen scurt sau nu necesită tratament deloc. Mai mult, studiile au demonstrat că absența bacteriilor în aspiratul endotraheal colorat Gram face pneumonia o cauză improbabilă a febrei sau infiltratelor pulmonare. Aceste constatări, cuplate cu o conștientizare sporită a alternativelor diagnostice posibile la pacienții suspecți de PAV, pot preveni tratamentul necorespunzător al acestei boli. Mai mult, informațiile arată că absența unui patogen MDR în cultura aspiratului traheal elimină nevoia de acoperire a MDR când terapia antibiotică empirică este îngustată. Deoarece cele mai probabile explicații pentru beneficiul pentru mortalitate al culturilor cantitative bronhoscopice au scăzut presiunea selectării antibioticului (cu reducerea riscului infecției consecutive cu patogeni MDR) și identificarea surselor alternative de infecție, abordarea clinică diagnostică ce încorporează asemenea principii poate determina rezultate similare.

TRATAMENT **Pneumonia asociată ventilației mecanice**

Multe studii au demonstrat ratele de mortalitate mai mari în cazul terapiei antibiotice necorespunzătoare, comparativ cu cea empirică potrivită. Cheia managementului antibiotic adecvat al PAV este o apreciere a tiparelor de rezistență a patogenilor cei mai probabili la orice pacient.

TABELUL 11-7

SCORUL INFECȚIEI PULMONARE CLINICE (CPIS)

CRITERIU	SCOR
Febră (°C)	
≥38,5 dar ≤38,9	1
>39 sau <36	2
Leucocitoză	
<4000 sau >11.000/μL	1
Benzi >50%	1 (suplimentar)
Oxigenare (mmHg)	
Pa_{O2}/ Fi_{O2}<250 și nu ARDS	2
Radiografia toracică	
Infiltrat localizat	2
Infiltrat neuniform sau difuz	1
Progresia infiltratului (nu ARDS sau ICC)	2
Aspirat traheal	
Creștere moderată sau mare	1
Aceeași morfologie la colorația Gram	1 (suplimentar)
Scor maxim[a]	12

[a] La momentul diagnosticului original, progresia infiltratului este necunoscută și rezultatele culturii aspiratului traheal sunt deseori indisponibile; astfel, scorul maxim este inițial 8-10

Abrevieri: ARDS, sindrom de detresă respiratorie acută; ICC, insuficiență cardiacă congestivă.

REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE Dacă nu ar fi riscul infecției cu patogenii MDR (Tabelul 11-1), PAV ar putea fi tratată cu aceleași antibiotice utilizate pentru PC severă. Totuși, presiunea selecției antibioticelor conduce la implicarea frecventă a patogenilor MDR prin selectarea fie a tulpinilor rezistente la medicamente ale patogenilor comuni (MRSA și Enterobacteriaceae pozitive la β-lactamază cu spectru extins), fie a patogenilor rezistenți intrinsec (*P. aeruginosa* și *Acinetobacter* spp.). Folosirea frecventă a agenților β-lactamici, în special cefalosporine, pare a fi factorul de risc major pentru infecția cu MRSA și tulpini pozitive la β-lactamaze cu spectru extins.

P. aeruginosa a demonstrat capacitatea de a dezvolta rezistență la toate antibioticele utilizate de obicei. Din păcate, chiar dacă inițial sensibile, tulpinile *P. aeruginosa* au arătat, de asemenea, o predilecție pentru dezvoltarea rezistenței în timpul tratamentului. Cauza poate fi fie derepresia genelor rezistente, fie selectarea clonelor rezistente din inoculul bacterian mare asociate cu cele mai multe pneumonii. *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* și *Bulkholderia cepacia* sunt rezistente intrinsec la multe din schemele antibiotice empirice utilizate (vezi mai jos). PAV cauzată de acești patogeni apare în timpul tratamentului altor infecții, iar rezistența este întotdeauna evidentă la diagnosticul inițial.

TERAPIA EMPIRICĂ Opțiunile recomandate pentru terapia empirică sunt enumerate în **Tabelul 11-8**. Tratamentul trebuie început de îndată ce au fost obținute probele diagnostice. Factorul major în selectarea agenților este prezența factorilor de risc pentru patogenii MDR. Alegerile din opțiunile variate listate depind de tiparele locale de rezistență și de expunerea anterioară a pacientului la antibiotic.

Majoritatea pacienților *fără* factori de risc pentru infecția MDR pot fi tratați cu un singur agent. Diferența majoră față de PC este incidența foarte mică a patogenilor atipici în PAV; excepția este *Legionella*, care poate fi un patogen nosocomial, în special în cazul avariilor survenite la tratarea apei potabile în spital.

Recomandarea standard pentru pacienții *cu* factori de risc pentru infecția MDR este de trei antibiotice: două direcționate pe *P. aeruginosa* și unul pe MRSA. Alegerea agentului β-lactamic oferă cea mai mare variabilitate în acoperire, folosirea agentului cu spectrul cel mai larg – o carbapenemă, chiar într-o combinație antibiotică – reprezintă încă o terapie inițială necorespunzătoare în 10-15% din cazuri.

TRATAMENTUL SPECIFIC De îndată ce este stabilit diagnosticul etiologic, terapia empirică cu spectru larg poate fi modificată pentru a se adresa specific patogenului cunoscut. Pentru pacienții cu factor de risc pentru MDR, schemele antibiotice pot fi reduse la un singur agent în mai mult de jumătate din cazuri și la o combinație de două medicamente în peste un sfert din cazuri. Doar o minoritate a cazurilor necesită o cură completă cu trei medicamente. O cultură negativă a aspiratului traheal sau creșterea sub prag pentru culturile cantitative, în special dacă proba a fost obținută înaintea oricărei schimbări antibiotice, sugerează puternic că antibioticul trebuie întrerupt. Identificarea altor locuri confirmate sau suspectate de infecție poate necesita terapie antibiotică în desfășurare, dar spectrul patogenilor (și alegerile antibiotice corespunzătoare) pot fi diferite de cele ale PAV. Dacă CPIS scade în primele 3 zile, antibioticele trebuie oprite după 8 zile. O cură de 8 zile de terapie este la fel de eficientă ca o cură de două săptămâni și se asociază cu apariția mai puțin frecventă a tulpinilor rezistente la antibiotic.

Principala controversă privind terapia specifică pentru PAV privește necesitatea de tratament combinat continuu al infecției cu *Pseudomonas*. Niciun studiu controlat randomizat nu a demonstrat beneficiul combinației terapeutice cu un agent ß-lactamic și o aminoglicozidă, nici analizele subgrupurilor din alte studii nu au descoperit un beneficiu al supraviețuirii cu asemenea regim. Ratele inacceptabil de mari de eșec clinic și deces pentru PAV cauzată de *P. aeruginosa*, în ciuda terapiei de combinare (vezi „Eșecul ameliorării", mai jos), indică faptul că

TABELUL 11-8

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC EMPIRIC AL PNEUMONIILOR ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE

Pacienți fără factori de risc pentru patogeni MDR
Ceftriaxonă (2 g *i.v.* la 24 ore) *sau* Moxifloxacină (400 mg *i.v.* la 24 ore), ciprofloxacină (400 mg *i.v.* la 8 ore) sau levofloxacină (750 mg *i.v.* la 24 ore) *sau* Ampicilină/sulbactam (3 g *i.v.* la 6 ore) *sau* Ertapenem (1 g la 24 ore)
Pacienți cu factori de risc pentru patogeni MDR
1. Un agent β-lactamic: Ceftazidim (2 g *i.v.* la 8 ore) sau cefepim (2 g *i.v.* la 8-12 ore) ***sau*** Piperacilină/tazobactam (4,5 g *i.v.* la 6 ore), imipenem (500 mg *i.v.* la 6 ore sau 1 g *i.v.* la 8 ore) sau meropenem (1g *i.v.* la 8 ore) ***plus***
2. Un al doilea agent împotriva bacteriilor patogene Gram-negative: Gentamicină sau tobramicină (7 mg/kg *i.v.* la 24 ore) sau amikacină (20 mg/kg *i.v.* la 24 ore) ***sau*** Ciprofloxacină (400 mg *i.v.* la 8 ore) sau levofloxacină (750 mg *i.v.* la 24 ore) ***plus***
3. Un agent activ împotriva bacteriilor patogene Gram-pozitive: Linezolid (600 mg *i.v.* la 12 ore) *sau* Vancomicină (15 mg/kg, până la 1 g *i.v.*, la 12 ore)

Abrevieri: MDR, rezistent la multiple medicamente.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

sunt necesare scheme mai bune – inclusiv, probabil, antibiotice în aerosoli.

PAV cauzată de MRSA este asociată cu 40% rată de eşec clinic când este tratată cu vancomicină în doză standard. O soluţie propusă este tratamentul individualizat în doze mari, deşi riscul toxicităţii renale creşte în cazul acestei strategii. În plus, CMI a vancomicinei a crescut, iar o proporţie mare de manifestări clinice apare când CMI este în intervalul superior al sensibilităţii (adică 1,5- 2 µg/mL). Linezolid pare a fi mai eficace decât dozele standard de vancomicină şi poate fi agentul preferat la pacienţii cu insuficienţă renală şi la cei infectaţi cu tulpini MRSA cu CMI mari.

EŞECUL AMELIORĂRII Eşecul terapeutic nu este neobişnuit în PAV, în special în cele cauzate de patogeni MDR. În plus faţă de rata de 40% de eşec pentru infecţia MRSA tratată cu vancomicină, PAV din cauza *Pseudomonas* are o rată de eşec de 50%, indiferent de regim. Cauzele eşecului clinic variază în funcţie de agentul/ţii patogen/i şi antibiotic/e. Terapia inadecvată poate fi minimizată de obicei prin utilizarea schemei recomandate cu trei medicamente (Tabelul 11-8). Totuşi, apariţia rezistenţei la ß-lactamază în timpul terapiei este o problemă importantă, în special în infecţia cu *Pseudomonas* şi *Enterobacter* spp. PAV recurentă cauzată de acelaşi patogen este posibilă din cauză că biofilmul pe sondele endotraheale permite reintroducerea microorganismelor. Totuşi, studiile PAV cauzate de *Pseudomonas* arată că aproximativ jumătate din cazurile recurente sunt cauzate de o tulpină nouă. Nivelurile locale inadecvate de vancomicină sunt cauza probabilă de eşec al tratamentului PAV produse de MRSA.

Eşecul terapeutic este foarte dificil de diagnosticat. Pneumonia din cauza unei noi suprainfecţii, prezenţa infecţiei extrapulmonare şi toxicitatea medicamentului trebuie luate în considerare în diagnosticul diferenţial al eşecului terapeutic. CPIS seriate par a urmări precis răspunsul clinic, în timp ce culturile cantitative repetate pot clarifica răspunsul microbiologic. O valoare persistent crescută sau CPIS crescătoare din 3 zile de terapie indică probabil eşecul. Cel mai sensibil component al CPIS este ameliorarea oxigenării.

COMPLICAŢII În afară de deces, complicaţia majoră a PAV este prelungirea ventilaţiei mecanice, cu creşterea corespunzătoare a duratei internării în UTI şi în spital. În cele mai multe studii, o săptămână suplimentară de ventilaţie mecanică din cauza PAV este obişnuită. Costul suplimentar al acestei complicaţii justifică deseori eforturile agresive şi costisitoare de prevenţie.

În cazuri rare, anumite tipuri de pneumonie necrozantă (ex. cea cauzată de *P. aeruginosa)* determină hemoragie pulmonară semnificativă. Mai comun, infecţiile necrozante determină complicaţii pe termen lung de bronşiectazie şi cicatrici parenchimale care conduc la pneumonii recurente. Complicaţiile pe termen lung ale pneumoniei sunt subapreciate. Pneumonia conduce la o stare catabolică la un pacient deja cu risc nutriţional. Pierderea musculară şi debilitarea generală dintr-un episod de PAV necesită reabilitare prelungită şi, la bătrâni, duce de obicei la incapacitatea de a se întoarce la funcţionarea independentă şi la nevoia de plasare în azil.

URMĂRIRE Ameliorarea clinică, dacă apare, este de obicei evidentă în 48-72 de ore de la iniţierea tratamentului antimicrobian. Deoarece constatările pe radiografia toracică se agravează deseori la începutul tratamentului, ele sunt mai puţin utile decât criteriile clinice ca indicator al răspunsului clinic în pneumonia severă. Pacienţii cu pneumonie gravă suportă adesea radiografie toracică de urmărire zilnică, cel puţin până sunt dezobişnuiţi de ventilaţia mecanică. De îndată ce pacientul este extubat şi este în stare stabilă, radiografiile de urmărire pot să nu mai fie necesare timp de câteva săptămâni.

Prognostic

PAV este asociată cu mortalitate semnificativă. Au fost raportate rate brute de mortalitate de 50–70%, dar adevărata problemă este mortalitatea atribuibilă. Mulţi pacienţi cu PAV au boli subiacente care pot determina decesul chiar dacă nu a apărut PAV. Mortalitatea atribuibilă depăşeşte 25% într-un studiu comparativ de cohortă. Pacienţii care dezvoltă PAV au probabilitate de deces de cel puţin două ori mai mare faţă de cei care nu dezvoltă. O parte a variabilităţii ratelor de mortalitate prin PAV este clar corelată cu tipul pacientului şi UTI studiate. PAV la pacienţii cu traumatisme nu se asociază cu moarte atribuibilă, probabil din cauză că mulţi pacienţi au fost anterior sănătoşi înainte de a avea leziuni. Totuşi, patogenul cauzal joacă de asemenea un rol major. În general, patogenii MDR sunt asociaţi cu o mortalitate atribuibilă semnificativ mai mare decât patogenii non-MDR. Pneumonia cauzată de anumiţi patogeni (ex. *S. maltophilia)* este doar un marker pentru un pacient al cărui sistem imun este atât de compromis, încât decesul este aproape inevitabil.

Prevenţie

(Tabelul 11-6) Din cauza semnificaţiei sondei endotraheale ca factor de risc pentru PAV, cea mai importantă intervenţie de prevenţie este evitarea intubării endotraheale sau cel puţin minimizarea duratei sale. Folosirea cu succes a ventilaţiei neinvazive prin mască nazală sau facială evită multe din problemele asociate cu tuburile endotraheale. Strategiile care minimizează durata ventilaţiei prin menţinerea zilnică a sedării şi abandonarea protocoalelor de dezobişnuire formale au fost, de asemenea, foarte eficiente în prevenirea PAV.

Din nefericire, un compromis al riscurilor este uneori necesar. Încercările agresive de a extuba mai devreme pot conduce la reintubare și cresc aspirația, crescând riscul de PAV. Sedarea continuă puternică crește riscul, dar auto-extubarea din cauza sedării prea mici este, de asemenea, un risc. Compromisul se aplică, de asemenea, terapiei antibiotice. O cură scurtă de profilaxie antibiotică poate scădea riscul PAV la pacienții comatoși care necesită intubare, iar datele sugerează că antibioticele scad rata PAV în general. Totuși, beneficiul major pare a fi o scădere a incidenței debutului incipient de PAV, care este de obicei cauzat de microorganisme non-MDR mai puțin patogene. Invers, curele prelungite de antibiotice cresc constant riscul de PAV cauzată de patogenii MDR mai letali. În ciuda virulenței și mortalității asociate, PAV cauzată de *Pseudomonas* este rară în rândul pacienților care nu au primit recent antibiotice.

Minimizarea cantității de microaspirație în jurul manșetei sondei endotraheale este de asemenea o strategie pentru evitarea PAV. Simpla ridicare a capului patului (la cel puțin 30° deasupra orizontalei, dar e preferabilă la 45°) scade ratele PAV. Sondele endotraheale special modificate care permit îndepărtarea secrețiilor acumulate deasupra manșetei pot preveni, de asemenea, PAV. Raportul risc-beneficiu al transportării pacientului în afara UTI pentru teste diagnostice sau proceduri trebuie luat în considerare atent, deoarece ratele PAV cresc în rândul pacienților transportați.

Accentul pe evitarea agenților care cresc pH-ul gastric și pe decontaminarea orofaringiană a fost scăzut de rezultatele echivoce și contradictorii ale celor mai recente studii clinice. Rolul în patogeneza PAV care este jucat de supradezvoltarea componentelor bacteriene ale florei intestinale în stomac a fost, de asemenea, minimalizat. MRSA și *P. aeruginosa* nefermentativ și *Acinetobacter* spp nu sunt parte normală a florei intestinale, dar se află în mod obișnuit în nas și, respectiv, pe tegument. Prin urmare, un accent pe controlarea supradezvoltării florei intestinale poate fi relevant doar la anumite populații, precum primitorii de transplant hepatic și pacienții care suportă alte proceduri majore intraabdominale sau care au obstrucție intestinală.

În focarele de PAV cauzate de patogeni specifici, trebuie să fie investigată posibilitatea deteriorării măsurilor de control a infecției (în special contaminarea echipamentului reutilizabil). Chiar rate crescute de patogeni care sunt deja comuni într-o anumită UTI poate fi un rezultat al infecției încrucișate. Educarea și reamintirea necesității spălării constante a mâinilor, precum și alte practici de control al infecțiilor pot minimiza acest risc.

PNEUMONIA DOBÂNDITĂ ÎN SPITAL

Deși este mult mai puțin studiată decât PAV, PDS la pacienții neintubați – atât în, cât și în afara UTI – este similară PAV. Principalele diferențe constau în frecvența mai mare a patogenilor non-MDR și imunitatea mai bună a gazdei la pacienții neintubați. Frecvențele mai mici ale patogenilor MDR permit monoterapia la o proporție mai mare de cazuri de PDS decât în PAV.

Singurii patogeni care pot fi comuni la populația cu ne-PAV sunt anaerobii. Riscul mai mare de microaspirație de către pacienții neintubați și tensiunile mai mici ale oxigenului în tractul respirator inferior al acestor pacienți scad probabilitatea unui rol al anaerobilor. Deși sunt mai comuni la pacienții cu PDS, anaerobii sunt de obicei doar contribuitori la pneumoniile polimicrobiene, cu excepția celor de la pacienții cu aspirație abundentă sau în cazurile de obstrucție a intestinului/ileus. Ca și în managementul PC, terapia specifică ce țintește anaerobi este probabil neindicată (dacă aspirația brută nu este o preocupare) din moment ce multe antibiotice recomandate sunt active împotriva anaerobilor.

Diagnosticul este chiar mai dificil pentru PDC decât pentru PAV la pacienții neintubați. Probele din tractul respirator inferior adecvate pentru cultură sunt considerabil mai dificil de obținut de la pacienții neintubați. Multe din bolile subiacente care predispun pacientul la PDS sunt, de asemenea, asociate cu incapacitatea de a tuși eficient. Deoarece hemoculturile sunt rareori pozitive (<15% din cazuri), majoritatea pacienților cu PDS nu au date despre cultură pe care să se bazeze modificarea antibioticelor. Prin urmare, reducerea terapiei este mai puțin probabilă la pacienții cu factori de risc pentru patogenii MDR. În ciuda acestor dificultăți, cele mai bune apărări ale gazdei la pacienții non-UTI determină rate de mortalitate mai mici decât sunt documentate pentru PAV. În plus, riscul eșecului antibioticoterapiei este mai mic în PDS.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 12
TUBERCULOZA

Mario C. Raviglione ■ Richard J. O'Brien

Tuberculoza (TB), una dintre cele mai vechi boli cunoscute că afectează oamenii și care a existat probabil la prehominizi, este o cauză majoră de deces în întreaga lume. Această boală este cauzată de bacteriile complexului *Mycobacterium tuberculosis* și, de obicei, afectează plămânii, deși și alte organe pot fi implicate în până la o treime din cazuri. Dacă este tratată corespunzător, TB cauzată de tulpini sensibile la medicamente este vindecabilă teoretic în toate cazurile. Dacă este netratată, această boală poate fi fatală în intervalul de 5 ani de evoluție în 50-65% din cazuri. Transmiterea are loc de obicei prin dispersia aeriană a nucleilor de picături produși de pacienții cu infecție pulmonară TB.

AGENTUL ETIOLOGIC

Micobacteriile aparțin familiei Mycobacteriaceae și ordinului Actinomycetales. Dintre speciile patogene care aparțin complexului *M. tuberculosis*, cel mai comun și cel mai important agent patogen pentru om este *M. tuberculosis*. Complexul include *M. bovis* (bacilul tuberculos bovin – caracterizat prin rezistența la pirazinamidă, cândva o cauză importantă a transmiterii TB prin laptele nepasteurizat, în prezent cauza unei proporții mici de cazuri la nivel mondial), *M. caprae* (înrudit cu *M.bovis*), *M. africanum* (izolat din cazuri în Africa de Vest, Centrală și de Est), *M. microti* (bacilul „șoarecelui de câmp", un microorganism mai puțin virulent și rar întâlnit), *M. pinnipedii* (un bacil care infectează focile și leii de mare în emisfera sudică și recent izolat de la oameni) și *M. canetti* (rar izolat la cazurile din Africa de Est, care produce colonii neobișnuit de netede pe mediile solide și este considerat strâns înrudit cu un presupus tip progenitor).

M. tuberculosis este o bacterie în formă de baghetă, neformatoare de spori, subțire, aerobă, care măsoară 0,5 μm până la 3 μm. Micobacteriile, inclusiv *M. tuberculosis*, sunt deseori neutre la coloratia Gram. Totuși, odată colorați, bacilii nu mai pot fi decolorați prin acizi alcoolici; această caracteristică justifică clasificarea ca bacili acido-rezistenți (BAR; Fig 12-1). Rezistența la acid se datorează în primul rând conținutului crescut de acizi micolici al microorganismului, acizi grași încrucișați cu lanț lung și alte lipide ale peretelui celular. Alte microorganisme în afară de micobacterii care prezintă o anumită rezistență la acizi includ speciile *Nocardia* și *Rhodococcus*, *Legionella micdadei* și protozoarele *Isospora* și *Cryptosporidium*. În peretele celulei micobacteriene, lipidele (ex. acizii micolici) sunt legate de arabinogalactanul și peptidoglicanul subiacenți. Această structură conferă permeabilitate foarte mică peretelui celular, astfel reducând eficacitatea celor mai multe antibiotice. Altă moleculă din peretele celular micobacterian, lipoarabinomananul, este implicată în interacțiunea patogen-gazdă și facilitează supraviețuirea *M. tuberculosis* în macrofage.

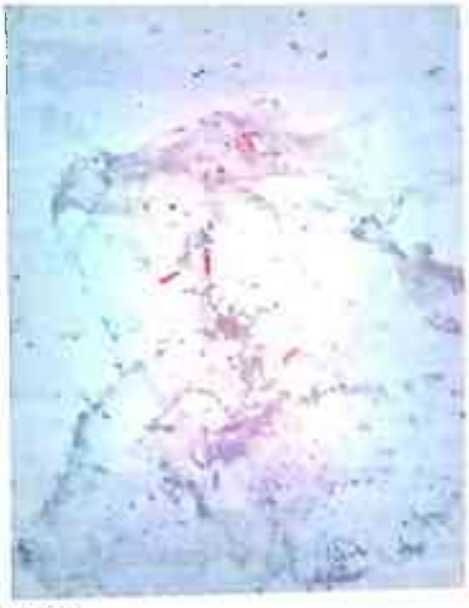


FIGURA 12-1
Frotiu de spută cu bacili acido-rezistenți indicând bacili *M. tuberculosis*. (*Mulțumiri CDC, Atlanta*)

Secvența completă a genomului *M. Tuberculosis* conține 4 043 de gene care codifică 3 993 de proteine și 50 de gene care codifică ARN-urile; conținutul său crescut de guanină plus citozină (65,6%) este un indicator al „stilului de viață" aerob. O proporție mare a genelor sunt dedicate producerii enzimelor implicate în metabolismul peretelui celular.

EPIDEMIOLOGIE

Peste 5,8 milioane de cazuri noi de TB (toate formele, deopotrivă pulmonare și extrapulmonare) au fost raportate Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) în 2009; 95% din cazuri au fost raportate din țările în curs de dezvoltare. Totuși, din cauza detectării insuficiente a cazurilor și notificărilor incomplete, raportările cazurilor reprezintă doar ~63% (interval 60-67%) din cazurile totale estimate. OMS a estimat că 9,4 milioane (interval 8,9- 9,9 milioane) de cazuri noi de TB au apărut în întreaga lume în 2009, 95% în țările în curs de dezvoltare din Asia (5,2 milioane), Africa (0,3 milioane), Orientul Mijlociu (0,7 milioane) și America Latină (0,3 milioane). Se estimează mai departe că 1,7 milioane (interval 1,5 –1,9 milioane) de decese prin TB, inclusiv 0,4 milioane în rândul persoanelor care trăiesc cu infecție HIV, au apărut în 2008, 96% din ele în țările în curs de dezvoltare. Estimările ratei incidenței TB (la o populație de 100.000) și numărul deceselor corelate cu TB în 2008 sunt prezentate în **Fig. 12-2** și **12-3**. La sfârșitul anilor 1980 și la începutul anilor 1990, numărul cazurilor de TB raportate a crescut în țările industrializate. Aceste creșteri au fost corelate în mare măsură cu: imigrarea din țări cu o prevalență crescută a TB, infecția cu HIV, problemele sociale, precum sărăcia urbană, lipsa caselor și consumul de droguri și închiderea departamentelor TB. În timpul ultimilor ani, numărul cazurilor raportate a început să scadă din nou sau s-a stabilizat în națiunile industrializate. În Statele Unite, odată cu implementarea programelor de control mai bun, scăderea a fost reluată în 1993. În 2009, 11 540 de cazuri de TB (3,8 cazuri la o populație de 100 000) au fost raportate Centrului pentru Controlul și Prevenția Bolilor (CDC).

În Statele Unite, TB este neobișnuită în rândul adulților tineri de origine europeană care au fost doar rar expuși la infecția *M. tuberculosis* în timpul deceniilor recente. În schimb, din cauza unui risc crescut de transmitere în trecut, prevalența infecției *M. tuberculosis* este relativ crescută în rândul albilor în vârstă. Negrii, oricum, reprezintă cea mai mare proporție a cazurilor (41,4 % din 4 499) în rândul persoanelor născute în SUA. TB în Statele Unite este, de asemenea, o boală a membrilor adulți din populația infectată cu HIV, populația născută în străinătate (60% din toate cazurile în 2009) și populațiile dezavantajate/marginalizate. Per total, au fost raportate mai multe cazuri de TB în rândul hispanicilor decât în rândul altor grupuri etnice; următoarele ca frecvență au fost cazurile din rândul asiaticilor și negrilor, cu cele mai mari frecvențe pe cap de locuitor în rândul asiaticilor. Similar, în Europa, TB a reapărut ca problemă importantă de sănătate publică, în primul rând ca rezultat al cazurilor din rândul imigranților din țări cu prevalență mare și din rândul populațiilor marginalizate. În multe țări europene vestice, există mai multe cazuri în rândul populației născute în străinătate decât la populația nativă.

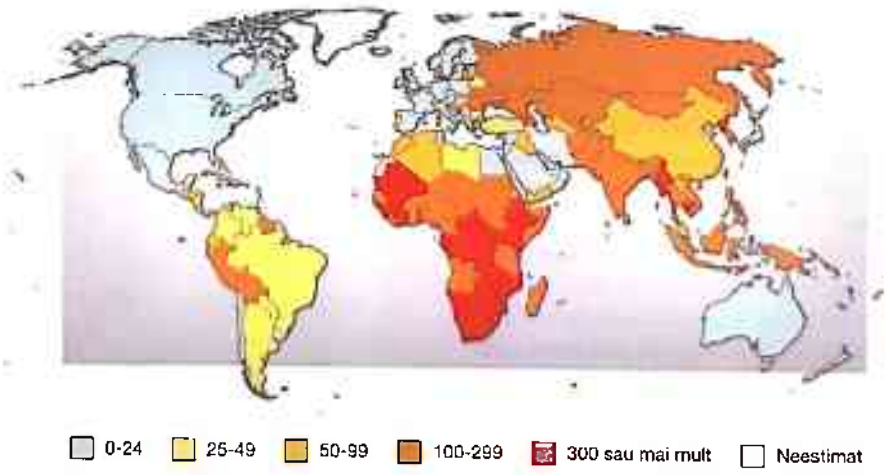


FIGURA 12-2
Ratele estimate de incidență a tuberculozei (la o populație de 100 000) în 2008. Denumirile utilizate și prezentarea materialului pe această hartă nu implică exprimarea vreunei opinii din partea OMS privind statusul legal al oricărei țări, teritoriu, oraș sau zonă, ori a autorităților sale sau privind delimitarea frontierelor și granițelor. Liniile albe de pe hărți reprezintă liniile de graniță aproximative pentru care se poate să nu existe acord deplin (*Prin amabilitatea și cu permisiunea Departamentului Stop TB din cadrul OMS.*)

Scanned with OKEN Scanner

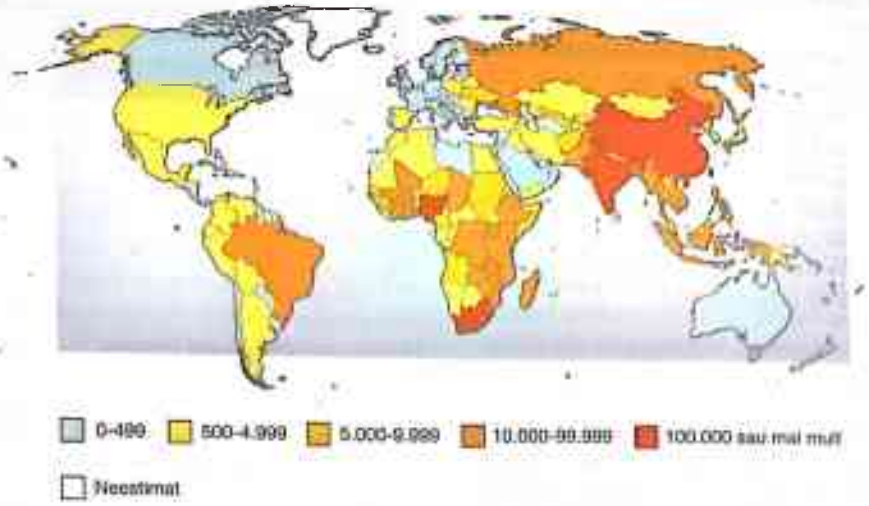


FIGURA 12-3
Cifrele estimate de decese legate de tuberculoză în 2008. *(Vezi Indicațiile în Fig 12-2. Prin amabilitatea și cu permisiunea Departamentului Stop TB din cadrul OMS.)*

Datele recente privind tendințele globale indică faptul că în 2009, incidența TB a fost stabilă sau a scăzut în multe regiuni; acest trend a început în 2004 și pare a continua, cu un declin mediu anual de <1% global. Această scădere globală este cauzată în mare parte de o reducere (după un vârf în 2004) în Africa subsahariană, unde incidența a crescut abrupt începând cu anii 1980 ca rezultat al epidemiei HIV și a slăbirii sistemelor și serviciilor de sănătate. În Europa de Est, incidența a crescut în timpul anilor 1990 din cauza deteriorării condițiilor socio-economice și a infrastructurii de îngrijire medicală; totuși, după vârful din 2001, incidența a scăzut continuu ușor.

Din 9,4 milioane de cazuri noi estimate pentru 2009, 12% (1,1 milioane) au fost asociate cu HIV, iar 80% din aceste cazuri asociate HIV au apărut în Africa. În 200 au fost estimate 80,4 milioane de decese din cauza TB asociată cu HIV. Mai mult, tot în 2008 au fost estimate 440000 de cazuri de TB rezistentă la multiple medicamente (TB MDR – *multi-drug-resistant*), o formă de boală cauzată de bacili rezistenți cel puțin la izoniazidă și rifampicină. În prezent, >90% din aceste cazuri nu sunt identificate, din cauza lipsei capacității de testare a culturilor și a sensibilității la medicamente în cele mai multe instituții la nivel mondial. Statele independente ale fostei Uniuni Sovietice au raportat cele mai mari rate de TB MDR în rândul cazurilor noi (până la 20% sau chiar mai mult); urmează mai multe provincii din China, cu vârfuri de 10%. Per total, 60% din toate cazurile de TB MDR sunt în India, China și Federația Rusă. Începând cu 2006, 58 de țări, inclusiv Statele Unite, au raportat cazuri de TB cu rezistență extinsă la medicamente (TB XDR – *extensively drug-resistant*), în care la TB MDR se adaugă rezistență suplimentară la cele mai puternice medicamente anti-TB de a doua linie (fluorochinolonele și cel puțin unul din medicamentele injectabile amikacină, kanamicină și capreomicină). Probabil, ~10% din cazurile TB MDR la nivel mondial sunt TB XDR, dar marea majoritate a cazurilor XDR rămân nediagnosticate.

DE LA EXPUNERE LA INFECȚIE

M. tuberculosis este transmisă cel mai frecvent de la o persoană cu infecție pulmonară TB la altele prin nuclei de picături, care sunt aerosolizați prin tuse, strănut sau vorbire. Picăturile mici se usucă rapid; cele mai mici (<5-10 μm în diametru) pot rămâne suspendate în aer timp de mai multe ore și pot ajunge în pasajele terminale de aer atunci când sunt inhalate. Un acces de tuse poate produce până la 3000 de nuclei infecțioși. Alte căi de transmitere a bacililor tuberculoși (ex. prin tegument sau placentă) sunt neobișnuite și nu au nicio semnificație epidemiologică. Probabilitatea de contact cu o persoană care are o formă contagioasă de TB, intimitatea și durata contactului, gradul de contagiozitate a cazului și mediul în care are loc contactul, toate acestea sunt determinanți importanți ai probabilității de transmisie. Mai multe studii ale situațiilor de contact apropiat au demonstrat clar că pacienții TB a căror spută conține BAR vizibili microscopic transmit cel mai probabil infecția. Cei mai mulți pacienți infectați au boală pulmonară cavitară sau, mai puțin obișnuit, TB laringiană și produc spută care conține 10^5-10^7 BAR/mL. Pacienții cu spută de frotiu negativ/cultură pozitivă de TB sunt mai puțin infecțioși, deși au fost responsabili de până la 20% din transmiterea în anumite studii din Statele Unite, iar cei TB pulmonară și extrapulmonară cu culturi negative sunt esențial neinfecțioși. Deoarece e mai puțin probabil ca persoanele cu co-infecție HIV și TB să prezinte cavitații, acestea pot fi

Scanned with OKEN Scanner

mai puțin infecțioase decât persoanele fără co-infecție HIV. Aglomerarea în camere ventilate slab este unul din cei mai importanți factori în transmiterea bacililor tuberculoși, deoarece crește intensitatea contactului cu un caz.

Pe scurt, riscul de dobândire a infecției *M. tuberculosis* este determinată în primul rând de factori exogeni. Din cauza întârzierilor în solicitarea asistenței medicale și în stabilirea diagnosticului, în general se crede că, în locurile cu prevalență mare, până la 20 de contacți pot fi infectați de fiecare caz BAR-pozitiv înaintea momentului în care cazul index a fost depistat cu tuberculoză.

DE LA INFECȚIE LA BOALĂ

Spre deosebire de riscul de a dobândi infecția cu *M. tuberculosis*, riscul de a dezvolta boala după ce s-a produs infectarea depinde foarte mult de factori endogeni, precum apărarea imunologică și neimunologică înnăscută și nivelul funcției imunității mediate celular (IMC). Boala clinică ce urmează direct infecției este clasificată ca *tuberculoză primară* și este comună în rândul copiilor în primii ani de viață și al persoanelor imunocompromise. Deși TB primară poate fi severă și diseminată, nu este în general asociată cu nivel crescut de transmisibilitate. Când infecția este dobândită mai târziu în viață, există o șansă mai mare ca sistemul imun matur să o stăpânească, cel puțin temporar. Totuși, bacilii dormanți pot persista mulți ani înainte de a se reactiva pentru a produce *tuberculoza secundară* (sau *postprimară*), care, din cauza cavitației frecvente, este mult mai des contagioasă decât boala primară. Per total, se estimează că până la 10% din persoanele infectate vor dezvolta la un moment dat tuberculoză activă în timpul vieții, jumătate din acestea în primul an după infectare. Riscul este mult mai mare în rândul persoanelor infectate cu HIV. De asemenea, reinfecția unui individ anterior infectat, obișnuită în zonele cu rate mari de transmitere a TB, poate favoriza dezvoltarea bolii. În timpul vârfului de reizbucnire a tuberculozei în Statele Unite la începutul anilor 1990, tiparea moleculară și compararea tulpinilor de *M. tuberculosis* au sugerat că până la o treime din cazurile de TB activă din comunitățile intravilane erau cauzate de transmiterea recentă mai degrabă decât de reactivarea infecției latente. Vârsta este un determinant important al riscului de boală după infecție. În rândul persoanelor infectate, incidența TB este cea mai mare în timpul adolescenței târzii și începutului maturității; motivele sunt neclare. Incidența în rândul femeilor atinge vârful la 25-34 de ani. În acest grup de vârstă, ratele în rândul femeilor pot fi mai mari decât cele în rândul bărbaților, în timp ce la vârste mai înaintate, este valabil invers. Riscul crește la bătrâni, posibil din cauza scăderii imunității și a comorbidităților.

Diverse boli și afecțiuni favorizează dezvoltarea tuberculozei active (**Tabelul 12-1**). În termeni absoluți, cel mai potent factor de risc pentru TB în rândul indivizilor infectați este clar co-infecția HIV, care determină supresia imunității celulare. Riscul ca infecția latentă cu *M. tuberculosis* să treacă spre boală activă este direct corelat cu gradul de imunosupresie al pacientului. Într-un studiu al persoanelor infectate HIV, pozitive la testul cutanat (intradermoreacția – IDR) la tuberculină, riscul a variat de la 2,6 la 13,3 cazuri la 100 de persoane-ani și a crescut pe măsură ce numărul celulelor T CD4+ a scăzut.

TABELUL 12-1

FACTORII DE RISC PENTRU TUBERCULOZĂ ACTIVĂ ÎN RÂNDUL PERSOANELOR INFECTATE CU BACILI TUBERCULOȘI

FACTOR	RISC RELATIV/ ȘANSE[a]
Infecție recentă (<1an)	12,9
Leziuni fibroase (vindecate spontan)	2-20
Comorbiditate	
Infecție HIV	21->30
Silicoză	30
Insuficiență renală cronică/ hemodializă	10-25
Diabet	2- 4
Administrare de medicație i.v.	10-30
Tratament imunosupresiv	10
Gastrectomie	2-5
Bypass jejunoileal	30-60
Perioadă posttransplant (renal, cardiac)	20-70
Fumat	2-3
Malnutriție și subponderalitate severă	2

[a] Infecție veche = 1

ISTORICUL NATURAL AL BOLII

Studiile realizate în numeroase țări înainte de apariția chimioterapiei au arătat că tuberculoza netratată este deseori fatală. Aproximativ o treime din pacienți au decedat în primul an după diagnostic, iar mai mult de 50% au decedat în primii 5 ani. Rata de mortalitate la 5 ani în rândul cazurilor cu frotiu de spută pozitiv a fost de 65%. Dintre supraviețuitorii la 5 ani, ~60% au avut remisie spontană, în timp ce restul au excretat în continuare bacili tuberculoși. Cu chimioterapie eficientă, administrată la timp, adecvată, pacienții au o șansă crescută de vindecare. Totuși, utilizarea necorespunzătoare a medicamentelor antituberculoase, chiar dacă reduce rata mortalității, poate de asemenea cauza un număr mare de cazuri de infecție cronică, adeseori cu bacili rezistenți la medicamente.

PATOGENEZĂ ȘI IMUNITATE

INFECȚIA ȘI INVAZIA MACROFAGELOR

Interacțiunea *M. tuberculosis* cu gazda umană începe în momentul în care nucleii de picături, care conțin microorganisme, de la pacienții infectați sunt inhalați. În timp

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ce majoritatea bacililor sunt captați în căile aeriene superioare și eliminați de celulele mucoase ciliate, doar o parte din ei (de obicei <10%) ajung în alveole. Acolo, macrofagele alveolare care nu au fost încă activate fagocitează bacilii. Adeziunea micobacteriei la macrofage rezultă mare parte din legarea peretelui celular bacterian cu o varietate de molecule de suprafață ale macrofagelor, inclusiv receptorii de complement, receptorul pentru manoză, receptorul pentru imunoglobulină GFcγ și receptorii *scavenger* (gunoieri) de tip A. Fagocitoza este îmbunătățită de activarea complimentului care conduce la opsonizarea bacilului cu produși ai activării C3, precum C3b. După formarea unui fagozom, supraviețuirea *M. tuberculosis* în interior pare să depindă de acidificarea redusă din cauza lipsei de acumulare a proton-adenozin trifosfatazei veziculare. Serii complexe de evenimente sunt probabil generate de glicolipidul lipoarabinomanan din peretele celular bacterian. Acest glicolipid inhibă creșterea intracelulară de Ca^{2+}. Astfel, calea Ca^{2+}/ calmodulină (ce conduce la fuziunea fagozom-lizozom) este afectată, iar bacilii pot supraviețui în fagozomi. S-a descoperit că fagozomul *M. tuberculosis* inhibă producerea de fosfatidilinozitol 3-fosfat (PI3P). Normal, PI3P activează fagozomii pentru sortarea și maturarea membranei, inclusiv formarea fagolizozomului care ar distruge bacteria. De asemenea, s-a descoperit că și factorii bacterieni blochează apărarea nou identificată a gazdei – autofagia, prin care celula sechestrează fagozomul într-o veziculă cu membrană dublă (*autofagozom*) care este destinată să fuzioneze cu lizozomul. Dacă bacilii au succes în stoparea maturării fagozomului, începe replicarea, iar macrofagele se rup în sfârșit, eliberând conținutul bacilar. Alte celule fagocitare neinfectate sunt apoi recrutate pentru a continua ciclul infecției prin ingerarea macrofagelor moarte și a conținutului lor bacilar, acestea devenind în schimb ele însele infectate și extinzând infecția.

VIRULENȚA BACILILOR TUBERCULOȘI

Odată cu elucidarea genomului *M. tuberculosis* în 1998, au fost generate colecții mari de tulpini mutante și au fost descoperite multe gene bacteriene care contribuie la virulența *M. tuberculosis*. Modele diferite de defecte de virulență au fost definite pe diverse modele animale, predominant pe șoareci, dar și pe porcușori de Guineea, iepuri și primate non-umane. Gena *katG* codifică enzima catalază/peroxidază care protejează împotriva stresului oxidativ și care este necesară pentru activarea izoniazidei și activitatea bacteriană consecutivă. Regiunea diferenței 1 (RD1) este un locus de 9,5 kb care codifică doi mici antigeni proteici-cheie – antigenul secretor incipient – 6 (ESAT- 6) și proteina filtratului culturii – 10 (CFP-10) –, precum și un aparat secretor presupus care poate facilita egresiunea lor; absența acestui locus în tulpina vaccinului de bacil Calmette-Guérin (BCG) *M. bovis* s-a dovedit a fi o cheie de atenuare a mutației. O observație recentă la *Mycobacterium marinum*, valabilitatea care trebuie confirmată la *M. tuberculosis*, a demonstrat că mutația în locusul virulenței RD1, care codifică sistemul de secreție ESX1, afectează capacitatea macrofagelor apoptotice de a recruta celule neinfectate pentru rundele ulterioare de infectare. Rezultatele sunt replicare mai mică și mai puține granuloame noi. Mutațiile care prezintă absența enzimelor-cheie pentru biosinteza bacteriană devin auxotrofice pentru substratul care lipsește și deseori sunt total incapabile de a prolifera la animale; acestea includ mutațiile *leuD* și *panCD*, care necesită leucină, respectiv, acid pantotenic. Gena izocitrat liază *icl1* codifică un pas-cheie în șuntul glioxilat care facilitează creșterea bacteriană pe substraturile de acid gras; această genă este necesară pentru persistența pe termen lung a infecției *M. tuberculosis* la șoareci cu TB cronică. Mutațiile de *M. tuberculosis* în ce privește genele reglatoare precum factorul C sigma și factorul H sigma (*sigC* și *sigH*) sunt asociate cu creștere bacteriană normală la șoareci, dar au eșuat în provocarea patologiei tisulare totale. În sfârșit, proteina CarD micobacteriană recent identificată (exprimată de gena *carD*) pare esențială pentru controlul transcripției ARNr care este necesar pentru replicarea și persistența în celula gazdă. Pierderea sa expune micobacteria la stresul oxidativ, foame, afectare a ADN-ului și, în cele din urmă, sensibilitate la uciderea printr-o varietate de mutageni și mecanisme defensive ale gazdei.

REZISTENȚA ÎNNĂSCUTĂ LA INFECȚIE

Mai multe observații sugerează că factorii genetici joacă un rol-cheie în rezistența nonimună înnăscută la infecția cu *M. tuberculosis* și dezvoltarea bolii. Existența acestei rezistențe, care este poligenică în natură, este sugerată de gradele diferite de susceptibilitate la tuberculoză în diferitele populații. La șoareci, o genă denumită *Nramp1* (rezistență naturală asociată proteinei macrofagului 1) joacă un rol reglator în rezistența/sensibilitatea la micobacterii. Omologul uman NRAMP1, care se găsește pe cromozomul 2q, poate juca un rol în determinarea susceptibilității la TB, așa cum este sugerat de un studiu realizat în rândul vest-africanilor. Studiile recente ale geneticii șoarecilor au identificat o genă nouă a rezistenței gazdei, *ipr1*, care este codificată în locusul *sst1*; *ipr1* codifică o proteină nucleară indusă de interferon (IFN) care interacționează cu alte proteine nucleare în macrofagele activate de interferoni sau infectate cu *M. tuberculosis*. În plus, polimorfismele în multiple gene, precum cele care codifică variate alele ale histocompatibilității antigenului leucocitar (HLA), IFN-γ, factorul ß de creștere celulară T, interleukina (IL) 10, proteina de legare a manozei, receptorul de IFN-γ, receptorul 2 *toll-like*, receptorul vitaminei D și IL-1, au fost asociate cu susceptibilitatea la tuberculoză.

RĂSPUNSUL GAZDEI ȘI FORMAREA GRANULOMULUI

În stadiul inițial al interacțiunii gazdă-bacterie, anterior debutului răspunsului imun mediat celular dobândit, *M. tuberculosis* suferă o perioadă de creștere extensivă

în macrofagele neactivate naive, iar macrofagele suplimentare naive sunt recrutate din granuloamele incipiente. Studiile sugerează că *M. tuberculosis* utilizează un mecanism de virulență specific pentru a submina semnalizarea celulară a gazdei și pentru a provoca un răspuns proinflamator precoce care stimulează expansiunea granulomului și creșterea bacteriană în timpul acestei faze precoce-cheie. Un studiu recent al infecției cu *M. marinum* la peștele-zebră a definit mecanismul molecular probabil prin care micobacteria induce formarea granulomului. Proteina micobacteriană ESAT-6 induce secreția metaloproteinazei matriciale 9 (MMP9) prin celulele epiteliale apropiate care sunt în contact cu macrofagele infectate. MMP9, la rândul său, stimulează recrutarea macrofagelor naive, inducând astfel maturarea granulomului și creșterea bacteriană. Întreruperea funcțiilor MMP9 se manifestă prin reducerea creșterii bacteriene. Alt studiu a demonstrat că AMP ciclic derivat din *M. tuberculosis* este secretat din fagozom în macrofagele gazdă, subminând căile transducției semnalului celulelor și stimulând o creștere a secreției factorului de necroză tumorală α (TNF-α) și, ulterior, recrutarea celulelor proinflamatorii. În sfârșit, chemoatractanții și produșii bacterieni eliberați în timpul rundelor repetate de liză celulară și infecție a macrofagelor nou-sosite permit celulelor dendritice să acceseze bacilii; aceste celule migrează spre ganglionii limfatici drenori și prezintă antigenii micobacterieni limfocitelor T. În acest punct, începe dezvoltarea imunității mediate celular și a imunității umorale. Aceste stadii inițiale de infecție sunt, de obicei, asimptomatice.

La aproximativ 2-4 săptămâni după infectare, apar două răspunsuri ale gazdei la *M. tuberculosis:* un răspuns al imunității mediate celular, ce activează macrofagele, și un răspuns lezional tisular. *Răspunsul de activare a macrofagelor* este un fenomen mediat de celulele T care constă în activarea macrofagelor ce sunt capabile să ucidă și să digere bacilii tuberculoși. *Răspunsul lezional tisular* este rezultatul unei reacții de hipersensibilitate de tip întârziat la variați antigeni bacilari; distruge macrofagele neactivate care conțin bacili ce se multiplică, dar cauzează, de asemenea, necroza cazeoasă a țesuturilor implicate (vezi mai jos). Deși ambele răspunsuri pot inhiba creșterea micobacteriană, echilibrul dintre ele determină forma de tuberculoză care se va dezvolta ulterior.

Odată cu dezvoltarea imunității specifice și acumularea unui număr mare de macrofage activate la locul leziunii primare, se formează leziunile granulomatoase (tuberculii). Aceste leziuni constau în acumularea limfocitelor și macrofagelor activate care evoluează spre morfologiile celulare epitelioide și gigante. Inițial, răspunsul lezional tisular poate limita creșterea micobacteriană în macrofage. Așa cum s-a afirmat anterior, acest răspuns, mediat de numeroși produși bacterieni, nu doar distruge macrofagele, dar produce, de asemenea, necroza solidă inițială în centrul tuberculului. Deși *M. tuberculosis* poate supraviețui, creșterea sa este inhibată în mediul necrotic de presiunea scăzută a oxigenului și de pH-ul mic. În acest punct, anumite leziuni se pot vindeca prin fibroză, cu calcificare consecutivă, în timp ce inflamația și necroza apar în alte leziuni. Anumite observații au provocat perspectiva tradițională că orice întâlnire dintre micobacterii și macrofage se manifestă prin infecție cronică. Este posibil ca un răspuns imun, capabil de eradicarea infecției incipiente, să se dezvolte uneori ca o consecință, de exemplu, a dezactivării mutațiilor din genomurile micobacteriene ce conferă ineficiența replicării.

RĂSPUNSUL DE ACTIVARE A MACROFAGELOR

Imunitatea mediată celular este critică în această fază incipientă. La majoritatea indivizilor infectați, macrofagele locale sunt activate când antigenii bacilari prelucrați de macrofage stimulează limfocitele T să elibereze o varietate de limfokine. Aceste macrofage activate se agregă în jurul centrului leziunii și neutralizează eficient bacilii tuberculoși fără a cauza distrucția tisulară ulterioară. În partea centrală a leziunii, materialul necrotic seamănă cu brânză moale *(necroză cazeoasă)* – un fenomen care poate fi observat și în alte afecțiuni, precum neoplasmele. Chiar când se produce vindecarea, bacilii viabili pot rămâne latenți (inactivi) în macrofage sau în materialul necrotic timp de mai mulți ani. Aceste leziuni „vindecate" din parenchimul pulmonar și ganglionii limfatici hilari pot suferi mai târziu calcificare.

HIPERSENSIBILITATEA DE TIP ÎNTÂRZIAT

Într-un număr mic de cazuri, răspunsul de activare a macrofagelor este slab, iar creșterea micobacteriană poate fi inhibată doar prin intensificarea reacțiilor de hipersensibilitate de tip întârziat, care conduc la distrugerea țesutului pulmonar. Leziunile tind să se mărească ulterior, iar țesutul înconjurător este deteriorat progresiv. În centrul leziunii, materialul cazeos se lichefiază. Pereții bronșici, precum și vasele de sânge, sunt invadate și distruse și se formează cavități. Materialul cazeos lichefiat, care conține un număr mare de bacili, este drenat prin bronhii. În interiorul cavității, bacilii tuberculoși se multiplică, se scurg în căile aeriene și sunt descărcați în mediul înconjurător prin manevrele expiratorii, precum tusea sau vorbitul. În stadiile precoce ale infecției, bacilii sunt, de obicei, transportați de microfage la ganglionii limfatici regionali, din care aceștia obțin acces la întoarcerea venoasă centrală; de acolo, ei reînsămânțează plămânii și pot disemina și dincolo de vascularizația pulmonară, în corp, prin circulația sistemică. Leziunile extrapulmonare rezultante pot avea aceeași evoluție ca și cele din plămâni, deși cele mai multe au tendința de a se vindeca. La copiii mici cu imunitate naturală slabă, diseminarea hematogenă se poate manifesta prin TB miliară fatală sau meningită tuberculoasă.

ROLUL MACROFAGELOR ȘI MONOCITELOR

În timp ce imunitatea mediată celular (IMC) conferă protecție parțială împotriva *M. tuberculosis*, imunitatea umorală joacă un rol mai puțin bine definit în protecție (deși se acumulează dovezi privind existența anticorpilor

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

anti-lipoarabinomanan, care pot preveni diseminarea infecției la copii). În cazul IMC, sunt esențiale două tipuri de celule: macrofagele, care fagocitează direct bacilii tuberculoși, și celulele T (în principal limfocite T CD4+), care induc protecția prin producerea citokinelor, în special al IFN-γ. După infectarea cu *M. tuberculosis*, macrofagele alveolare secretă diverse citokine responsabile pentru mai multe evenimente (ex. formarea granuloamelor), precum și pentru efecte sistemice (ex. febră și pierdere în greutate). Monocitele și macrofagele atrase la locul respectiv sunt componente-cheie ale răspunsului imun. Mecanismul lor primar este probabil corelat cu producerea de oxid de azot, care are activitate antimicobacteriană și crește sinteza de citokine, precum TNF-α și IL-1, care la rândul lor reglează eliberarea intermediarilor de azot reactiv. În plus, macrofagele pot suferi apoptoză – un mecanism defensiv de prevenire a eliberării citokinelor și bacililor prin sechestrarea lor în celula apoptotică.

ROLUL LIMFOCITELOR

Macrofagele, monocitele alveolare și celulele dendritice sunt de asemenea foarte importante în prelucrarea și prezentarea antigenilor la limfocitele T, în special celulele T CD4+ și CD8+; rezultatul este activarea și proliferarea limfocitelor T CD4+, care sunt cruciale pentru apărarea gazdei împotriva *M. tuberculosis*. Defectele calitative și cantitative ale celulelor T CD4+ explică incapacitatea persoanelor infectate cu HIV de a stăpâni proliferarea micobacteriană. Limfocitele T CD4+ activate se pot diferenția în celule T_H1 sau T_H2 producătoare de citokine. Celulele T_H1 produc IFN-γ – un activator al macrofagelor și monocitelor – și IL-2. Celulele T_H2 produc IL-4, IL-5, IL-10 și IL-3 și pot stimula și imunitatea umorală. Interacțiunea acestor variate citokine și reglarea lor încrucișată determină răspunsul gazdei. Totuși, rolul citokinelor în promovarea uciderii intracelulare a micobacteriilor nu a fost în totalitate elucidat. IFN-γ poate induce generarea intermediarilor de azot reactiv și reglează genele implicate în efectele bactericide. Și TNF-α pare să fie important. Observațiile făcute inițial pe șoarecii transgenici și mai recent pe oameni sugerează că alte subgrupuri de celule T, în special celulele T CD8+, pot juca un rol important. Celulele T CD8+ au fost asociate cu activități protectoare prin răspunsurile citotoxice și liza celulelor infectate, precum și cu producerea de IFN-γ și TNF-α. În sfârșit, celulele natural killer acționează drept coreglatori ai activității litice a celulelor T CD8+, iar celulele T γδ sunt considerate tot mai mult a fi implicate în răspunsuri protectoare la om.

LIPIDELE ȘI PROTEINELE MICOBACTERIENE

Lipidele au fost implicate în recunoașterea micobacteriană de sistemul imun înnăscut, iar lipoproteinele (precum lipoproteina 19-kDa) s-a demonstrat că declanșează semnale puternice prin receptorii *toll-like* prezenți în celulele dendritice sangvine. *M. tuberculosis* posedă antigeni proteici variați. Unii sunt prezenți în citoplasmă și peretele celular; alții sunt secretați. Faptul că ultimii sunt mult mai importanți în provocarea răspunsului limfocitelor T este sugerat de experimente care au dovedit apariția imunității protectoare la animale după imunizarea cu micobacterii vii, secretoare de proteine. Printre antigenii care pot juca un rol protector sunt antigenii 30-kDa (sau 85B) și ESAT-6. Imunitatea protectoare este probabil rezultatul reactivității la mai mulți antigeni micobacterieni diferiți.

TESTELE DE REACTIVITATE CUTANATĂ

Coincizând cu apariția imunității, se dezvoltă hipersensibilitatea de tip întârziat la *M. tuberculosis*. Această reactivitate stă la baza intradermoreacției (IDR) la tuberculină, care este utilizată în primul rând pentru detectarea infecției cu *M. tuberculosis* la persoanele asimptomatice. Mecanismele celulare responsabile pentru reactivitatea la testul cutanat la tuberculină sunt legate în primul rând de limfocitele T CD4+ anterior sensibilizate, care sunt atrase la locul testului cutanat. Acolo, proliferează și produc citokine. Deși hipersensibilitatea de tip întârziat este asociată cu imunitatea protectoare (persoanele cu IDR la tuberculină pozitivă sunt mai puțin susceptibile la o infecție nouă cu *M. tuberculosis* decât persoanele negative la testare), ea nu garantează sub nicio formă protecția împotriva reactivării. De fapt, cazurile de TB activă sunt deseori însoțite de IDR puternic pozitive. Există, de asemenea, dovada reinfecției cu tulpină nouă de *M. tuberculosis* la pacienții anterior tratați pentru boală activă. Această dovadă subliniază faptul că TB anterioară latentă sau activă poate să nu confere imunitate protectoare totală.

MANIFESTĂRI CLINICE

Tuberculoza este clasificată în pulmonară, extrapulmonară sau ambele. Înainte de apariția infecției cu HIV, ~80% din toate cazurile noi de TB erau limitate la plămâni. Totuși, până la două treimi din pacienții cu tuberculoză infectați cu HIV pot avea deopotrivă TB pulmonară și extrapulmonară sau doar TB extrapulmonară.

TUBERCULOZA PULMONARĂ

Tuberculoza pulmonară poate fi categorisită convențional în primară și postprimară (de tip adult, secundară). Această distincție a fost provocată de dovezile moleculare din zonele endemice de tuberculoză care indică faptul că o proporție mare a cazurilor de tuberculoză pulmonară la adulți rezultă ca urmare a infecției recente (fie infecție primară, fie reinfecție) și nu a reactivării.

Tuberculoza primară

Tuberculoza pulmonară primară apare curând după infecția inițială cu bacili tuberculoși. Poate fi asimptomatică

sau se poate manifesta cu febră și toracalgie pleuritică ocazională. În zonele cu transmisie puternică a TB, această formă de boală este deseori observată la copii. Deoarece cea mai mare parte a aerului inspirat este distribuită în zonele pulmonare mediane și inferioare, aceste zone ale plămânilor sunt cel mai frecvent implicate în TB primară. Leziunea care se formează după infecția inițială (focar Ghon) este de obicei periferică și însoțită de limfadenopatie hilară sau paratraheală tranzitorie, care poate să nu fie vizibilă pe radiografia toracică standard. Anumiți pacienți dezvoltă eritrem nodos la membrele inferioare sau conjunctivită flictenulară. În majoritatea cazurilor, leziunea se vindecă spontan și devine evidentă doar ca un nodul calcificat mic. Reacția pleurală apărută la nivelul unui focar subpleural este de asemenea frecventă. Focarul Ghon, cu sau fără reacție pleurală suprapusă, îngroșare și limfadenopatie regională, este cunoscută sub numele de *complex Ghon*.

La copiii mici, cu imunitate mediată celular imatură, și la persoanele cu imunitate deteriorată (ex. cei cu malnutriție sau infecție HIV), TB pulmonară primară poate progresa rapid la boală clinică. Leziunea inițială crește în dimensiune și poate evolua în diferite moduri. Revărsatul pleural, existent în până la două treimi din cazuri, rezultă ca urmare a penetrării bacililor în spațiul pleural din focarul subpleural adiacent. În cazuri severe, situl primar se mărește rapid, porțiunea sa centrală suferă necroză și se dezvoltă cavitație (*TB primară progresivă*). Tuberculoza la copiii mici este aproape invariabil însoțită de limfadenopatie hilară sau paratraheală din cauza diseminării bacililor din parenchimul pulmonar prin vasele limfatice. Ganglionii limfatici măriți pot comprima bronhiile, cauzând obstrucție totală cu colaps distal, obstrucție parțială cu wheezing al căilor aeriene mari sau un efect de supapă cu hiperinflație segmentară/lobară. De asemenea, ganglionii limfatici se pot rupe în căile respiratorii, cu dezvoltarea pneumoniei, deseori incluzând zone de necroză și cavitație, distal de obstrucție. Bronșiectaziile se pot dezvolta în orice segment/lob afectat de pneumonie cazeoasă progresivă. Diseminarea hematogenă ocultă urmează frecvent infecției primare. Totuși, în absența răspunsului imun dobândit suficient de puternic, care stăpânește de obicei infecția, poate apărea boala diseminată sau miliară (**Fig 12-4**). Leziunile granulomatoase mici se dezvoltă în multiple organe și pot cauza boală progresivă local sau se pot manifesta ca meningită tuberculoasă; aceasta îi afectează în particular pe copiii foarte mici și persoanele imunocompromise (ex. pacienții cu infecții HIV).

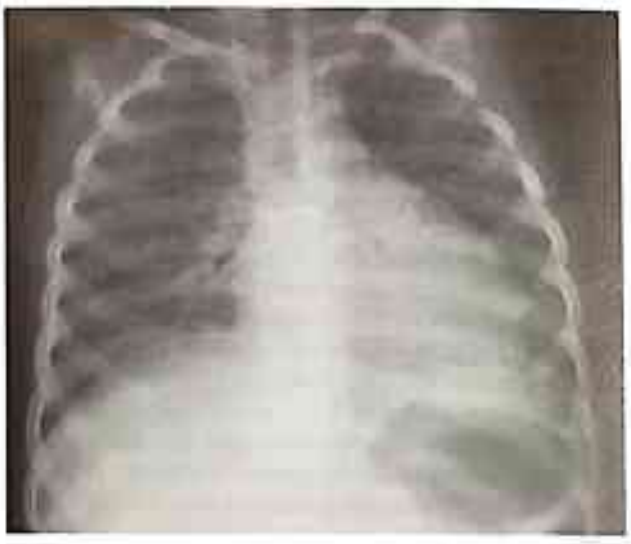


FIGURA 12-4
Radiografie toracică cu infiltrate bilaterale miliare (de dimensiunea bobului de mei) la un copil. *(Prin amabilitatea și cu permisiunea prof. dr. Robert Gie, Departamentul de Pediatrie și Sănătate a Copiilor, Universitatea Stellenbosch, Africa de Sud.)*

Boala postprimară (de tip adult)

Denumită și *tuberculoză reactivată* sau *secundară*, TB postprimară este probabil cel mai potrivit denumită *tuberculoză de tip adult*, din moment ce poate rezulta din reactivări endogene sau infecții latente la distanță ori infecție recentă (infecție primară sau reinfecție). Este de obicei localizată în segmentele apicale și posterioare ale lobilor superiori, unde presiunea medie a oxigenului substanțial mai mare (comparativ cu cea din zonele inferioare) favorizează creșterea micobacteriană. Segmentele superioare ale lobilor inferiori sunt de asemenea, frecvent implicate. Extinderea implicării parenchimului pulmonar variază mult, de la infiltrate mici la boli cavitare extensive. Odată cu formarea cavităților, conținuturile necrotice lichefiate sunt în cele din urmă deversate în căile respiratorii și pot fi diseminate pe cale bronhogenă, determinând leziuni satelite în plămâni, ce pot deveni cavitare (**Fig. 12-5** și **12-6**). Implicarea masivă a segmentelor sau lobilor pulmonari, cu coalescența leziunilor, produce pneumonie cazeoasă. În timp ce până la o treime din pacienții netratați decedează, conform raportărilor, din cauza tuberculozei pulmonare severe în câteva luni de la debut (clasica „ftizie galopantă" din trecut), la alții se poate produce un proces de remisie spontană sau o evoluție cronică, progresiv dezabilitantă („consumpție" sau *ftizie*).

În aceste circumstanțe, anumite leziuni pulmonare devin fibroase și se pot calcifica mai târziu, dar cavitățile persistă în alte părți ale plămânilor. Persoanele cu asemenea boală cronică vor continua să elimine bacili tuberculoși în mediu. Cei mai mulți pacienți răspund la tratament, cu defervescență, diminuarea tusei, creșterea în greutate și îmbunătățirea stării generale în câteva săptămâni.

La debutul bolii, simptomele și semnele sunt deseori nespecifice și insidioase, constând în primul rând în febră diurnă și transpirații nocturne din cauza defervescenței, scădere în greutate, anorexie, stare de rău general și slăbiciune. Totuși, în până la 90% din cazuri, în final se dezvoltă tusea – deseori, inițial neproductivă și limitată matinal și consecutiv acompaniată de producerea sputei purulente, uneori cu striații sangvine. Hemoptizia se dezvoltă în 20-30% din cazuri, iar hemoptizia masivă se poate produce ca o consecință a eroziunii unui vas de sânge în peretele cavității.

Scanned with OKEN Scanner

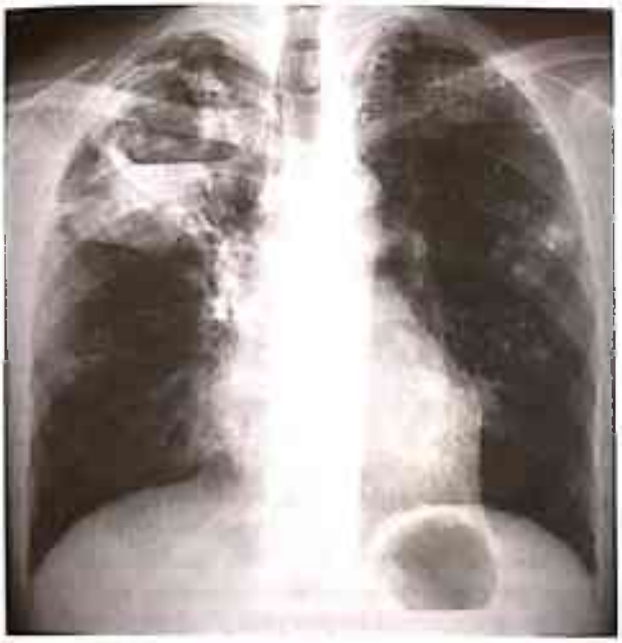


FIGURA 12-5
Radiografie toracică prezentând un infiltrat în lobul superior drept și o cavitate cu nivel hidro-aeric la un pacient cu tuberculoză activă. (*Prin amabilitatea și cu permisiunea dr. Andrea Gori, Departamentul de Boli infecțioase, Spitalul Universitar S. Paolo, Milano, Italia.*)

Hemoptizia poate rezulta din ruptura unui vas dilatat într-o cavitate (*anevrismul Rasmussen*) sau din formarea unui aspergilom într-o cavitate veche. Durerea toracică pleuritică apare uneori la pacienții cu leziuni parenchimatoase subpleurale sau afecțiune pleurală. Boala extensivă produce dispnee și, în cazuri rare, sindrom de detresă respiratorie a adultului.

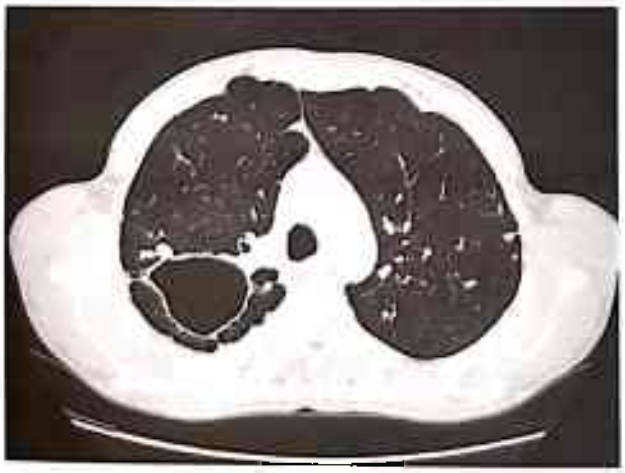


FIGURA 12-6
Imagine CT care prezintă o cavitate mare în plămânul drept al unui pacient cu tuberculoză activă. (*Prin amabilitatea și cu permisiunea dr. Enrico Girardi, Institutul Național de Boli infecțioase, Spitalul Spallanzani, Roma, Italia.*)

Manifestările fizice au o utilitate limitată în diagnosticul tuberculozei pulmonare. Mulți pacienți nu au anomalii detectabile la examinarea toracică, în timp ce alții au raluri detectabile în zonele implicate în timpul inspirației, în special după tuse. Ocazional, pot fi auscultate ronhusuri, din cauza obstrucției bronșice parțiale, și zgomote respiratorii amforice clasice în zonele cu cavități mari. Manifestările sistemice includ febră (deseori, joasă și intermitentă), în până la 80% din cazuri, și astenie. Totuși, absența febrei nu exclude tuberculoza. În anumite cazuri, apar paloarea și hipocratismul digital. Cele mai frecvente modificări hematologice sunt anemia ușoară, leucocitoza și trombocitoza cu o ușoară creștere a vitezei de sedimentare a hematiilor și/sau a nivelului de proteină C reactivă. Niciuna din aceste manifestări nu este concordantă sau suficient de clară pentru scopuri diagnostice. De asemenea, a fost raportată hiponatremie din cauza sindromului de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic.

TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ

În ordinea frecvenței, localizările extrapulmonare cel mai frecvent implicate în tuberculoză sunt ganglionii limfatici, pleura, tractul urogenital, oasele și articulațiile, meningele, peritoneul și pericardul. Totuși, teoretic, toate sistemele pot fi afectate. Ca un rezultat al diseminării hematogene la persoanele infectate cu HIV, tuberculoza extrapulmonară este observată mai frecvent astăzi decât în trecut.

Tuberculoza ganglionilor limfatici (limfadenita tuberculoasă)

Cea mai frecventă formă de prezentare a tuberculozei extrapulmonare atât la pacienții cu HIV- seronegativi, cât și la cei infectați cu HIV (35%, în general, și >40% din cazurile din Statele Unite, recent), afectarea ganglionilor limfatici este frecventă mai ales în rândul pacienților infectați cu HIV și al copiilor. În Statele Unite, pe lângă copii, femeile (în special necaucaziene) par a fi în special susceptibile. Cândva cauzată în principal de *M. bovis*, limfadenita tuberculoasă este în prezent cauzată de *M. tuberculosis*. Limfadenita tuberculoasă se prezintă ca tumefacția nedureroasă a ganglionilor limfatici, cele mai frecvente fiind localizările cervicale posterioare și supraclaviculare (afecțiune istoric denumită *scrofuloză*). Ganglionii limfatici sunt, de obicei, discreți în boala incipientă, dar se dezvoltă în timp sub forma unei mase nedureroase și poate apărea un tract fistulos de drenaj al materialului cazeos. Boala pulmonară asociată este prezentă în <50% din cazuri, iar simptomele sistemice sunt neobișnuite, cu excepția pacienților infectați cu HIV. Diagnosticul este stabilit prin aspirație-biopsie cu ac fin (cu un randament de până la 80%) sau biopsie, prin excizie chirurgicală. Confirmarea bacteriologică este obținută în majoritatea cazurilor, leziunile granulomatoase cu sau fără BAR vizibili sunt tipic observate, iar culturile sunt pozitive în 70-80% din cazuri. În rândul pacienților infectați cu HIV,

Scanned with OKEN Scanner

granuloamele sunt mai puțin bine organizate și sunt frecvent absente cu totul, dar încărcăturile bacteriene sunt mai mari decât la pacienții cu HIV-seronegativi, cu randamente mai mari la microscopie și cultură. Diagnosticul diferențial include o varietate de afecțiuni infecțioase, boli neoplazice, precum limfoamele sau carcinoamele metastatice și boli rare precum boala Kikuchi (limfadenită histocitară necrozantă), boala Kimura și boala Castleman.

Tuberculoza pleurală

Implicarea pleurei reprezintă ~20% din cazurile extrapulmonare în Statele Unite și în lume. Revărsatul pleural izolat reflectă de obicei infecția primară recentă, iar colecția lichidului în spațiul pleural reprezintă un răspuns de hipersensibilitate la antigenii micobacterieni. Boala pleurală se poate produce și prin diseminare parenchimală de contiguitate, ca în multe cazuri de pleurezie ce acompaniază boala postprimară. Dependent de amploarea reactivității, revărsatul poate fi mic, rămâne neobservat și dispare spontan sau poate fi suficient de mare pentru a cauza simptome precum febră, durere toracică pleuritică și dispnee. Constatările fizice sunt cele ale revărsatului pleural: matitate la percuție și absența zgomotelor respiratorii. Radiografia toracică indică revărsatul și, în până la o treime din cazuri, arată și o leziune parenchimală. Toracenteza este necesară pentru stabilirea naturii revărsatului și pentru diferențierea sa de manifestările altor etiologii. Lichidul este galben-pai și uneori hemoragic; este un exsudat cu o concentrație proteică >50% față de cea serică (normal ~4-6 g/dL), concentrație de glucoză normală spre mică, pH de ~7,3 (ocazional <7,2) și leucocite detectabile (uzual 500-6 000/μL). Neutrofilele pot predomina în stadiile incipiente, dar predominația limfocitelor este o manifestare tipică mai târziu. Celulele mezoteliale sunt în general rare sau absente. BAR sunt observați pe frotiu direct în doar 10-25% din cazuri, dar culturile pot fi pozitive pentru *M. tuberculosis* în 25-75% din cazuri; culturile pozitive sunt mult mai frecvente în rândul cazurilor postprimare. Determinarea concentrației pleurale de adenozin dezaminază (ADA) este un test de screening util; tuberculoza este virtual exclusă dacă valoarea este foarte mică. Lizozimul este de asemenea prezent în revărsatul pleural. Măsurarea IFN-γ, fie direct, fie prin stimularea celulelor T sensibilizate cu antigeni micobacterieni, poate fi utilă. Biopsia pleurală cu ac este deseori necesară pentru diagnostic și indică granulom și/sau randament al culturii pozitive în până la 80% din cazuri. Această formă de TB pleurală răspunde rapid la chimioterapie și se poate vindeca spontan. Administrarea concomitentă de glucocorticoizi poate reduce durata febrei și/sau durerea toracică, dar nu și-a dovedit eficiența.

Empiemul tuberculos este o complicație mai puțin obișnuită a tuberculozei pulmonare. Este, de obicei, rezultatul rupturii unei cavități, cu pătrunderea unui număr mare de microorganisme în spațiul pleural. Acest proces poate crea o fistulă bronhopleurală cu aer evident în spațiul pleural. Radiografia toracică indică hidropneumotorax cu nivel hidro-aeric. Lichidul pleural este purulent și gros și conține un număr mare de limfocite. Frotiurile de spută, cu colorație pentru bacterii acido-rezistente, și culturile micobacteriene sunt deseori pozitive. Drenajul chirurgical este de obicei necesar ca un adjuvant al chimioterapiei. Empiemul tuberculos poate conduce la fibroză pleurală severă și boală pulmonară restrictivă. Îndepărtarea pleurei viscerale îngroșate (decorticare) este necesară ocazional pentru îmbunătățirea funcției pulmonare.

Tuberculoza căilor aeriene superioare

Aproape întotdeauna o complicație a unei TB pulmonare cavitare avansate, tuberculoza căilor aeriene superioare poate implica laringele, faringele și epiglota. Simptomele includ disfonie și disfagie, pe lângă tuse productivă cronică. Constatările depind de locul implicării, iar ulcerațiile pot fi observate la laringoscopie. Frotiul de spută colorat pentru bacterii acido-rezistente este deseori pozitiv, dar în unele cazuri poate fi necesară biopsia pentru stabilirea diagnosticului. Carcinomul laringian poate avea manifestări similare, dar de obicei nedureroase.

Tuberculoza urogenitală

TB urogenitală, ce reprezintă ~10- 15% din toate cazurile extrapulmonare în Statele Unite și în lume, poate implica orice porțiune a tractului urogenital. Simptomele locale predomină, iar până la 75% din pacienți au anomalii radiografice toracice sugestive pentru boală pulmonară anterioară sau concomitentă. Frecvența urinară, disuria, nocturia, hematuria și durerea în flanc sau abdomen sunt manifestări obișnuite. Totuși, pacienții pot fi asimptomatici și boala este descoperită doar după ce s-au dezvoltat leziuni renale distructive severe. Sumarul de urină oferă rezultate anormale în 90% din cazuri, indicând piurie și hematurie. Documentarea piuriei cu cultură negativă prin urini acide crește suspiciunea de TB. Pielografia *i.v.*, CT abdominală sau IRM (**Fig. 12-7**) pot arăta deformări și obstrucții, iar calcificările și stricturile ureterale sunt constatări sugestive. Culturile din probele de urină recoltate în trei dimineți dau un diagnostic definitiv în aproape 90% din cazuri. Stricturile ureterale severe pot conduce la hidronefroză și afectare renală. TB genitală este diagnosticată mai frecvent la femei decât la bărbați. La paciente, afectează trompele uterine și endometrul și poate cauza infertilitate, durere pelvină și anomalii menstruale. Diagnosticul necesită biopsie sau cultura probelor obținute prin dilatații sau chiuretaj. La pacienții de sex masculin, TB genitală afectează preferențial epididimul, producând o masă ușor sensibilă care poate drena extern printr-un traiect fistulos; de asemenea, se pot dezvolta orhite și prostatite. În aproape jumătate din cazurile de tuberculoză urogenitală, este prezentă și boala tractului urinar. TB urogenitală răspunde bine la chimioterapie.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Tuberculoza osteo-articulară

În Statele Unite, tuberculoza oaselor și articulațiilor este responsabilă pentru ~10% din cazurile extrapulmonare. În cazul afectării oaselor și articulațiilor, patogeneza este legată de reactivarea focarelor hematogene sau de diseminarea din ganglionii limfatici paravertebrali adiacenți. Articulațiile care susțin corpul (coloana vertebrală în 40%, șoldurile în 13% și genunchii în 10% din cazuri) sunt, de obicei, cele mai afectate. TB vertebrală (morbul Pott sau spondilita tuberculoasă; Fig. 12-8) implică deseori două sau mai multe corpuri vertebrale adiacente. În timp ce coloana toracică superioară este cea mai frecventă localizare a tuberculozei vertebrale la copii, vertebrele toracice inferioare și lombare superioare sunt afectate de obicei la adulți. Din unghiul antero-superior sau inferior al corpului vertebral, leziunea atinge ușor corpul adiacent, afectând mai târziu discul intervertebral. În cazul bolii avansate, colapsul corpului vertebral determină cifoză (*gibbus*). Se poate forma și un abces paravertebral „rece". În coloana vertebrală superioară, abcesul poate urmări și penetra peretele toracic, prezentându-se ca o masă tisulară moale; în coloana inferioară, poate atinge ligamentele inghinale sau se prezintă ca un abces de mușchi psoas. CT sau IRM indică leziunea caracteristică și sugerează etiologia. Diagnosticul diferențial include tumori și alte infecții. Osteomielita bacteriană piogenă, în special, implică discul foarte devreme și produce scleroză rapidă. Aspirația abcesului sau biopsia osoasă confirmă etiologia tuberculoasă, culturile fiind, de obicei, pozitive și modificările histologice

FIGURA 12-7

IRM a unei tuberculoze renale confirmate prin cultură. Plan coronar ponderat-T2: secțiuni coronare indicând mai multe leziuni renale în țesuturile corticale și medulare ale rinichiului drept. (*Prin amabilitatea și cu permisiunea dr. Alberto Matteelli, Departamentul de Boli Infecțioase, Universitatea din Brescia, Italia.*)

FIGURA 12-8

Imagine CT ce demonstrează distrugerea pediculului drept al vertebrei T10 din cauza morbului Pott. Pacienta, o femeie asiatică în vârstă de 70 de ani, s-a prezentat cu durere de spate și pierdere în greutate, iar biopsia a dovedit tuberculoză. (*Prin amabilitatea și cu permisiunea lui Charles L. Daley, MD, Universitatea din California, San Francisco.*)

tipice. O complicație catastrofală a morbului Pott este paraplegia, de obicei, cauzată de un abces sau o leziune care comprimă măduva spinării. Parapareza din cauza unui abces mare este o urgență medicală și necesită drenaj rapid. Tuberculoza articulației șoldului, de obicei implicând capul femural, cauzează durere. Tuberculoza genunchiului produce durere și tumefacție. Dacă boala trece nerecunoscută, articulațiile pot fi distruse. Diagnosticul necesită examinarea lichidului sinovial, care este gros, cu o concentrație proteică mare și un număr variabil de celule. Deși cultura lichidului sinovial este pozitivă într-o mare proporție a cazurilor, pentru stabilirea diagnosticului pot fi necesare biopsia sinovială și cultura tisulară. Tuberculoza scheletului răspunde la chimioterapie, dar cazurile severe pot necesita chirurgie.

Meningita tuberculoasă și tuberculomul

Tuberculoza sistemului nervos central reprezintă ~5% din cazurile extrapulmonare în Statele Unite. Este observată cel mai adesea la copiii mici, dar se dezvoltă de asemenea la adulți, în special la cei infectați cu HIV. Meningita tuberculoasă rezultă din diseminarea hematogenă a tuberculozei primare sau pulmonare postprimare ori din ruptura unui tubercul subependimal în spațiul subarahnoidian. În peste jumătate din cazuri, pe radiografia toracică este descoperită dovada unor leziuni pulmonare vechi sau un tipar miliar. Boala se prezintă deseori discret cu dureri de cap și modificări mentale ușoare după un prodrom de săptămâni cu febră joasă, stare generală alterată, anorexie și iritabilitate. Dacă nu este recunoscută, meningita tuberculoasă poate evolua acut cu cefalee severă, confuzie, letargie, alterare senzorială și rigiditatea gâtului. Tipic, boala evoluează în 1-2 săptămâni,

cu curs mai lung decât în meningitele bacteriene. Deoarece implicarea meningeală este pronunțată la baza creierului, pareza nervilor cranieni (nervii oculari în special) este o constatare frecventă, iar implicarea arterelor cerebrale poate produce ischemie focală. Evoluția ultimă este spre comă, cu hidrocefalie și hipertensiune intracraniană.

Puncția lombară este piatra de temelie a diagnosticului. În general, examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) indică un număr mare de leucocite (până la 1000/μL), de obicei cu predominanța limfocitelor, dar uneori cu predominanța neutrofilelor în stadiul incipient, un conținut proteic de 1-8 g/L (100- 800 mg/dL) și o concentrație scăzută de glucoză. Totuși, oricare din acești trei parametri poate fi în intervalul normal. BAR sunt observați pe frotiu direct sau în sedimentul LCR în până la o treime din cazuri, iar punctiile lombare repetate cresc randamentul. Cultura LCR este diagnostică în până la 80% din cazuri și rămâne standardul de aur. Reacția de polimerizare în lanț (PCR) are o sensibilitate de până la 80%, dar ratele rezultatelor fals pozitive ating 10%. Studiile imagistice (CT și IRM) pot indica hidrocefalie și creșterea anormală a cisternelor bazale și ependimului. Dacă este nerecunoscută, meningita tuberculoasă este totdeauna fatală. Această boală răspunde la chimioterapie; totuși, sechelele neurologice sunt documentate în 25% din cazurile tratate, în cele mai multe diagnosticul fiind întârziat. Studiile clinice au demonstrat că pacienții cărora li s-a administrat glucocorticoterapie adjuvantă pot prezenta rezoluția mai rapidă a anomaliilor LCR și a presiunii crescute a LCR. Într-un studiu, dexamatazona adjuvantă (0,4 mg/kgc pe zi administrată *i.v.* și apoi scăzută cu 0,1 mg/kgc pe săptămână până în săptămâna a patra; urmată de 4 mg/zi administrată oral și scăzută cu 1mg pe săptămână până în săptămâna a patra, când s-a administrat 1mg/zi) a sporit semnificativ șansele supraviețuirii în rândul persoanelor >14 ani, dar nu a redus frecvența sechelelor neurologice.

Tuberculomul, o manifestare neobișnuită a tuberculozei sistemului nervos central, se prezintă ca una sau mai multe leziuni înlocuitoare de spațiu și care cauzează de obicei convulsii și semne focale. CT sau IRM indică leziuni inelare accentuate de contrast, dar este necesară biopsia pentru stabilirea diagnosticului.

Tuberculoza gastrointestinală

TB gastrointestinală este neobișnuită, reprezentând până la 3,5% din cazurile extrapulmonare în Statele Unite. Sunt implicate variate mecanisme patogenice: înghițirea sputei cu însămânțare directă, diseminare hematogenă sau (mai mult în regiunile în curs de dezvoltare) ingerarea laptelui de la vaci afectate de TB bovină. Deși orice porțiune a tractului gastrointestinal poate fi afectată, ileul terminal și cecul sunt locurile cel mai frecvent implicate. Durerea abdominală (câteodată similară celei asociată cu apendicita) și tumefacția, obstrucția, hematochezia și o masă palpabilă în abdomen sunt manifestări comune la prezentare. Febra, scăderea în greutate, anorexia și transpirațiile nocturne sunt de asemenea obișnuite. În cazul implicării peretelui intestinal, ulcerațiile și fistulele pot simula boala Crohn; diagnosticul diferențial cu această entitate este întotdeauna dificil. Fistulele anale trebuie să grăbească evaluarea pentru tuberculoza rectală. Deoarece chirurgia este necesară în cele mai multe cazuri, diagnosticul poate fi stabilit prin examen histologic și cultura probelor obținute intraoperator.

Peritonitele tuberculoase sunt consecința fie a diseminării directe a bacililor tuberculoși din ruperea ganglionilor limfatici sau a organelor intraabdominale (ex. TB genitală la femei), fie a însămânțării hematogene. Durerea abdominală nespecifică, febra și ascita trebuie să ridice suspiciunea de peritonită tuberculoasă. Coexistența cirozei la pacienții cu peritonită tuberculoasă complică diagnosticul. În peritonita tuberculoasă, paracenteza indică un exsudat lichid cu conținut proteic crescut și leucocitoză care este de obicei limfocitară (deși, ocazional, predomină neutrofilele). Randamentul frotiului direct și al culturii este relativ mic, dar biopsia peritoneală (cu probă obținută cel mai bine prin laparoscopie) este deseori necesară pentru stabilirea diagnosticului.

Tuberculoza pericardică (pericardita tuberculoasă)

Determinată fie de extensia directă de la mediastinul adiacent sau de la ganglionii limfatici hilari, fie prin diseminare hematogenă, tuberculoza pericardică a fost deseori o boală a vârstnicilor în țările cu prevalență a TB scăzută. Totuși, se dezvoltă frecvent și la pacienții infectați cu HIV. Rata cazurilor fatale este chiar de 40% în anumite perioade. Debutul poate fi subacut, deși este posibilă și o modalitate de prezentare acută, cu dispnee, febră, durere retrosternală constantă și fricțiune pericardică. Un revărsat se dezvoltă eventual în multe cazuri; simptomele cardiovasculare și semnele tamponadei cardiace pot apărea la final. În prezența revărsatului, trebuie suspectată tuberculoza, dacă pacientul aparține populației cu risc crescut (infectat cu HIV, de origine dintr-o țară cu prevalență crescută), dacă există dovada tuberculozei anterioare în alte organe sau dacă ecocardiografia, CT sau IRM indică revărsat sau îngroșare la nivelul spațiului pericardic. Un diagnostic definitiv poate fi obținut prin pericardocenteză sub ghidare ecocardiografică. Lichidul pericardic trebuie trimis pentru analize biochimice, citologice și microbiologice. Revărsatul este de natură exsudativă, cu un număr mare de limfocite și monocite. Revărsatul hemoragic este obișnuit. Examinarea frotiului direct este foarte rar pozitivă. Cultura lichidului pericardic indică *M. tuberculosis* în până la două treimi din cazuri, în timp ce biopsia pericardică are un randament mai mare. Nivelurile crescute de ADA, lizozim și IFN-γ pot sugera o etiologie tuberculoasă. Poate fi utilă și PCR.

Fără tratament, tuberculoza pericardică este de obicei fatală. Chiar și cu tratament, pot apărea complicații, inclusiv

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

pericardită constrictivă cronică cu îngroșarea pericardului, fibroză și uneori calcificare, ce poate fi vizibilă pe radiografia toracică. Analize sistematice și meta-analize indică faptul că tratamentul glucocorticoid adjuvant rămâne controversat, fără dovezi concluzive ale beneficiului pentru rezultatele principale ale pericarditei – adică niciun impact semnificativ asupra rezoluției revărsatului, nicio diferență semnificativă în ceea ce privește statusul funcțional postterapeutic și nicio reducere semnificativă a frecvenței dezvoltării constricției sau decesului. Totuși, la pacienții infectați cu HIV, glucocorticoizii îmbunătățesc statusul funcțional după tratament.

Cauzată de extinderea directă de la pericard sau prin extensia limfatică retrogradă de la ganglionii limfatici afectați mediastinal, miocardita tuberculoasă este o boală extrem de rară. De obicei, este fatală și este diagnosticată post-mortem.

Tuberculoza miliară sau diseminată

TB miliară este cauzată de răspândirea hematogenă a bacililor tuberculoși. Deși la copii este deseori consecința infecției primare, la adulți poate fi determinată de infecția recentă sau de reactivarea focarelor vechi diseminate. Leziunile sunt de obicei granuloame gălbui de 1-2 mm în diametru care seamănă cu semințele de mei (de aici terminul *miliar*, inventat de morfopatologii secolului al XIX-lea). Manifestările clinice sunt nespecifice și proteice, depinzând de locul predominant al implicării. Febră, transpirații nocturne, anorexie, slăbiciune și pierdere în greutate sunt simptome de prezentare în majoritatea cazurilor. Uneori, pacienții au tuse și alte simptome respiratorii din cauza implicării pulmonare, precum și simptome abdominale. Manifestările fizice includ hepatomegalie, splenomegalie și limfadenopatie. Examinarea oculară poate revela tuberculi coroidieni, care sunt patognomonici pentru TB miliară în până la 30% din cazuri. Meningismul apare în <10% din cazuri. Pentru diagnosticarea TB miliare este necesar un indice crescut de suspiciune. Frecvent, radiografia toracică (Fig 12-4) indică un tipar reticulonodular miliar (mai ușor observat pe filmul subexpus), deși anomalia radiografică poate fi evidentă devreme în cursul evoluției și în rândul pacienților infectați cu HIV. Alte constatări radiologice includ infiltrate mari, infiltrate interstițiale (în special la pacienții infectați cu HIV) și revărsat pleural. Microscopia frotiului de spută este negativă în 80% din cazuri. Pot fi observate diverse anomalii hematologice, inclusiv anemie și leucopenie, limfopenie, leucocitoză neutrofilică și reacții leucemoide și policitemie. A fost raportată coagulare intravasculară diseminată. Creșterea nivelurilor de fosfatază alcalină și alte valori anormale ale testelor funcției hepatice sunt detectate la pacienții cu implicare hepatică severă. IDR la tuberculină poate fi negativă în până la jumătate din cazuri, dar reactivitatea poate fi restaurată în timpul chimioterapiei. Lavajul bronhoalveolar și biopsia transbronșică au probabilitate mai mare de a oferi confirmarea bacteriologică, iar granuloamele sunt evidente în probele de biopsie hepatică sau din măduva osoasă la mulți pacienți. Dacă trece nerecunoscută, TB miliară este letală; totuși, cu tratament precoce adecvat, este vindecabilă. Terapia glucocorticoidă nu a oferit beneficii.

O formă rară observată la persoanele vârstnice este *tuberculoza miliară criptică*, cu evoluție cronică ce se caracterizează prin febră intermitentă ușoară, anemie și – în final – implicare meningeală ce precede decesul. O formă septicemică acută, *tuberculoza miliară nereactivă*, apare foarte rar și este cauzată de diseminarea hematogenă masivă a bacililor tuberculoși. Pancitopenia este obișnuită în această formă de boală, care este rapid fatală. La examinarea postmortem, sunt detectate multiple leziuni necrotice, dar negranulomatoase („nereactive").

Forme extrapulmonare mai puțin frecvente

Tuberculoza poate cauza corioretinită, uveită, panoftalmită și conjunctivită flictenulară dureroasă dată de hipersensibilitate. Otita tuberculoasă este rară și se manifestă cu pierderea auzului, otoree și perforarea membranei timpanice. În nazofaringe, tuberculoza poate timula granulomatoza cu poliangeită (Wegener). Manifestările cutanate ale tuberculozei includ infecție primară din cauza inoculării directe, abcese și ulcere cronice, scrofuloderma, lupus vulgar (o boală cu noduli, plăci și fisuri), leziuni miliare și eritem nodos. Mastita tuberculoasă rezultă prin diseminarea limfatică retrogradă, deseori de la ganglionii limfatici axilari. Tuberculoza glandelor suprarenale este o manifestare a bolii diseminate, prezentându-se rar ca insuficiență suprarenală. În sfârșit, tuberculoza congenitală rezultă prin diseminarea transplacentară a bacililor tuberculoși la fetus sau ingestia lichidului amniotic contaminat. Această boală rară afectează ficatul, spina, ganglionii limfatici și diverse alte organe.

Tuberculoza asociată cu infecția HIV

Tuberculoza este una dintre cele mai frecvente boli în rândul persoanelor infectate cu HIV la nivel mondial și o cauză majoră de deces. În anumite țări africane, rata infecției cu HIV în rândul pacienților cu TB atinge 70-80% în anumite așezări urbane. O persoană cu IDR la tuberculină pozitivă care dobândește infecție HIV are un risc anual de 3-13% de a dezvolta tuberculoză activă. O nouă infecție tuberculoasă dobândită de o persoană infectată cu HIV poate evolua spre boală activă într-un interval de câteva săptămâni, mai degrabă decât luni sau ani. TB poate apărea în orice stadiu al infecției cu HIV și manifestarea sa este variabilă în funcție de stadiu. Când imunitatea mediată celular este doar parțial compromisă, TB pulmonară se prezintă într-o manieră tipică (Fig. 12-4 și 12-5), cu infiltrate și cavități în lobii superiori și fără limfadenopatie sau revărsat pleural semnificative. În stadiile tardive ale infecției cu HIV, este mai frecvent tiparul asemănător tuberculozei primare, cu infiltrate interstițiale difuze sau miliare, cavitație mică sau absentă și limfadenopatie intratoracică. Totuși,

aceste forme încep a fi mai puțin frecvente ca urmare a utilizării extinse a tratamentului antiretroviral (ART). Per total, frotiurile de spută pot fi pozitive mai puțin frecvent în rândul pacienților TB cu infecție HIV decât în rândul celor neinfectați; astfel, diagnosticul de TB poate fi neobișnuit de dificil, în special în ceea ce privește varietatea de afecțiuni pulmonare corelate cu HIV care mimează tuberculoza. Tuberculoza extrapulmonară este frecventă în rândul pacienților infectați cu HIV. În loturi variate, TB extrapulmonară – singură sau în asociere cu boala pulmonară – a fost documentată în 40-60% din toate cazurile de indivizi coinfectați cu HIV. Cele mai comune forme sunt limfatică, diseminată, pleurală și pericardică. Micobacteriemia și meningita sunt de asemenea frecvente, în special în boala HIV avansată. Diagnosticul de TB la pacienții infectați cu HIV poate fi dificil, nu doar din cauza frecvenței crescute a negativității frotiului de spută (până la 40% în cazurile pulmonare confirmate prin cultură), dar și din cauza imaginilor radiografice atipice, a lipsei formării granulomului clasic în stadiile tardive și a IDR la tuberculină negativ. Întârzierile tratamentului se pot dovedi fatale.

Exacerbările simptomelor sistemice sau respiratorii, semnele și manifestările de laborator sau radiografice ale tuberculozei – denumite *sindromul inflamator de reconstituire imună (IRIS)* – a fost asociat cu administrarea de ART. Apărând de obicei la 1-3 luni după inițierea ART, IRIS este mai frecvent în rândul pacienților cu imunosupresie avansată și TB extrapulmonară. „IRIS nemascat" se poate dezvolta și după inițierea ART la pacienții cu TB subclinică nediagnosticată. Patogeneza presupusă a IRIS este un răspuns imun provocat de antigenii eliberați pe măsură ce bacilii sunt uciși în timpul chimioterapiei eficiente și care este temporar asociat cu îmbunătățirea funcției imune. Prima prioritate în managementul unui posibil caz de IRIS este asigurarea că sindromul clinic nu reprezintă un eșec al tratamentului TB sau dezvoltarea unei alte infecții. Reacțiile paradoxale ușoare pot fi gestionate cu tratament simptomatic. Glucocorticoizii au fost folosiți pentru mai multe reacții severe, deși utilizarea lor în aceste cazuri nu a fost evaluată formal în studii clinice.

Recomandările pentru prevenția și tratamentul TB la pacienții infectați cu HIV sunt oferite mai târziu.

DIAGNOSTIC

Cheia către diagnosticul tuberculozei este un indice crescut de suspiciune. Diagnosticul nu este dificil la un pacient cu risc crescut – ex. un alcoolic fără locuință care se prezintă cu simptome tipice și o radiografie toracică clasică indicând infiltrate cu cavitații în lobul superior (Fig. 12-5). Pe de altă parte, diagnosticul poate fi ușor ratat la vârstnicii din azile sau la adolescenții cu infiltrat focal. Deseori, diagnosticul este primul luat în considerare când radiografia toracică a unui pacient care este evaluat pentru simptome respiratorii este anormală. Dacă pacientul nu are afecțiuni medicale complicate care cauzează imunosupresie, radiografia toracică poate arăta infiltrate cu cavitații tipice în lobul superior (Fig. 12-5). Cu cât este mai lungă întârzierea dintre debutul simptomelor și diagnostic, cu atât este mai probabilă descoperirea bolii cavitare. Prin contrast, pacienții cu imunosupresie, inclusiv cei cu infecție HIV, pot avea modificări „atipice" pe radiografia toracică – ex. infiltrate în zonele inferioare fără formarea de cavități.

MICROSCOPIA BACILILOR ACIDO-REZISTENȚI

Diagnosticul prezumptiv este bazat în mod obișnuit pe depistarea BAR la examenul microscopic al probei diagnostice, precum frotiul de spută expectorată sau de țesut (ex. biopsia ganglionului limfatic). Deși necostisitoare, microscopia BAR are sensibilitate relativ mică (40-60%) în cazurile de TB pulmonară confirmate prin cultură. Metoda tradițională – microscopia cu lumină a probelor colorate cu fucsină bazică Ziehl-Neelsen – este satisfăcătoare, deși consumatoare de timp. Cele mai multe laboratoare moderne care prelucrează un număr mare de probe diagnostice folosesc colorația auramină-rodamină și microscopie cu fluorescență. Microscoapele cu fluorescență mai puțin costisitoare cu diode emițătoare de lumină (LED) sunt disponibile acum și trebuie, în timp, să înlocuiască lumina convențională și microscoapele cu fluorescență, în special prin facilitarea utilizării acestor tehnici în țările în curs de dezvoltare. Pentru pacienții suspecți de TB pulmonară, a fost recomandat ca două sau trei probe de spută, preferabil colectate dimineața devreme, să fie trimise la laborator pentru frotiu BAR și cultură micobacteriană. Analizele sistematice recente au subliniat că două probe colectate în aceeași vizită pot fi la fel de eficiente ca trei. Dacă este obținut țesut, este important ca probele selectate pentru cultură să nu fie puse în formaldehidă. Utilizarea microscopiei BAR din urină sau lichidul de lavaj gastric este limitată de prezența micobacteriilor comensale care pot cauza rezultate fals pozitive.

CULTURA MICOBACTERIANĂ

Diagnosticul definitiv depinde de izolarea și identificarea *M. tuberculosis* dintr-o probă clinică sau identificarea unei secvențe specifice de ADN într-un test de amplificare a acidului nucleic (vezi mai jos). Probele pot fi inoculate într-un mediu pe bază de ou sau agar (ex. Löwenstein-Jensen sau Middlebrook 7H10) și incubate la 37°C (sub 5% CO_2 pentru mediul Middlebrook). Deoarece cele mai multe specii de micobacterii, inclusiv *M. tuberculosis*, cresc lent, pot fi necesare 4-8 săptămâni înaintea detectării creșterii. Deși *M. tuberculosis* poate fi identificat prezumtiv pe baza timpului de creștere și a pigmentării și morfologiei coloniilor, în mod tradițional au fost utilizate variate teste biochimice

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

pentru identificarea speciilor tulpinilor micobacteriene. În laboratoarele moderne, bine echipate, folosirea culturilor lichide pentru izolarea și identificarea speciilor prin metode moleculare sau cromatografia lichidă la presiune mare a acizilor micolici au înlocuit izolarea pe medii solide și identificarea prin teste biochimice. Un test cu preț scăzut, analiza rapidă imunocromatografică în flux lateral bazată pe detecția antigenului MTP64, poate de asemenea fi utilizat pentru identificarea speciilor din complexul *M. tuberculosis* în cultura tulpinilor. Aceste metode noi, care trebuie introduse rapid în țările în curs de dezvoltare, au scăzut timpul necesar pentru confirmarea bacteriologică a tuberculozei la 2-3 săptămâni.

AMPLIFICAREA ACIDULUI NUCLEIC

Sunt disponibile mai multe sisteme de teste bazate pe amplificarea acidului nucleic micobacterian. Aceste sisteme permit diagnosticul tuberculozei în doar câteva ore, cu specificitate și sensibilitate crescute, care se apropie de cele ale culturii. Aceste teste sunt cele mai utile pentru confirmarea rapidă a TB la persoanele cu probe BAR-pozitive, dar au utilitate și pentru diagnosticul tuberculozei pulmonare BAR-negative și extrapulmonare. În instituțiile unde aceste teste sunt valabile, testarea amplificării acidului nucleic trebuie realizată pe cel puțin o probă respiratorie de la pacienții care sunt evaluați pentru suspiciunea de tuberculoză pulmonară.

TESTAREA SENSIBILITĂȚII LA MEDICAMENTE

Tulpina inițială de *M. tuberculosis* trebuie testată pentru sensibilitate la izoniazidă și rifampicină în vederea detecției tuberculozei rezistente la multiple medicamente (TB MDR), în special dacă sunt identificați unul sau mai mulți factori de risc pentru rezistența la medicamente sau dacă fie se produce eșecul răspunsului la terapia inițială, fie pacientul are o recidivă după finalizarea tratamentului (vezi „Eșecul terapeutic și recidiva", mai jos). În plus, este obligatorie testarea extinsă a sensibilității la medicamentele antituberculoase de linia a doua (în special fluorochinolonele și medicamentele injectabile) când se descoperă TB MDR. Testarea sensibilității poate fi realizată direct (pe probe clinice) sau indirect (pe culturi micobacteriene) pe medii solide și lichide. Rezultatele sunt obținute rapid prin testarea directă a sensibilității pe medii lichide, cu un timp de raportare mediu de 3 săptămâni. Testarea indirectă pe mediu solid dă rezultate care pot fi indisponibile pentru ≥8 săptămâni. Metodele moleculare pentru identificarea rapidă a mutațiilor genetice cunoscute a fi asociate cu rezistența la rifampicină și izoniazidă (cum ar fi testarea probei liniei) au fost dezvoltate și sunt larg implementate pentru screeningul pacienților cu risc crescut de TB rezistentă la medicamente. Până când să fie dezvoltată capacitatea de testare moleculară, puține metode necomerciale de testare a culturilor și a sensibilității la medicamente (ex. sensibilitatea la medicamente observată microscopic, testarea nitrat reductazei și testarea indicatorului redox colorimetric) pot fi utile în instituțiile cu resurse limitate. Folosirea lor este limitată la laboratoarele naționale de referință, cu experiență dovedită și controlul calității extern adecvat.

INVESTIGAȚIILE RADIOGRAFICE

Așa cum s-a menționat anterior, suspiciunea inițială de TB pulmonară este deseori bazată pe constatările radiografice toracice anormale la un pacient cu simptome respiratorii. Deși tabloul „clasic" este acela al unei afecțiuni a lobilor superiori cu infiltrate și cavități (Fig. 12-5), teoretic poate fi observat orice tipar radiografic – de la film normal sau nodul pulmonar solitar la infiltrate alveolare difuze la un pacient cu sindrom de detresă respiratorie acută. În era SIDA, niciun tipar radiografic nu poate fi considerat patognomonic. CT (Fig. 12-6) poate fi utilă în constatările discutabile ca interpretare pe radiografia toracică plană și în diagnosticarea anumitor forme de TB extrapulmonară (ex. morbul Pott; Fig. 12-8). IRM este utilă în diagnosticul TB intracraniene.

PROCEDURI DIAGNOSTICE SUPLIMENTARE

Și alte teste diagnostice pot fi utilizate când este suspectată tuberculoza pulmonară. Inducerea sputei prin nebulizarea ultrasonică a soluției saline hipertone poate fi utilă pentru pacienții care nu pot produce spontan o probă de spută. Frecvent, pacienții cu anomalii radiografice concordante cu alte diagnostice (ex. carcinom bronhopulmonar) suportă fibrobronhoscopie cu brosaj endobronșic și biopsie endobronșică sau transbronșică a leziunii. Poate fi realizat și lavajul bronhoalveolar al segmentului pulmonar care conține o anomalie. În toate cazurile, este esențial ca probele să fie trimise pentru frotiu BAR și cultură micobacteriană. Pentru diagnosticul TB pulmonare primare la copii, care deseori nu expectorează spută, probele de spută indusă și probele de lavaj gastric recoltate dimineața devreme pot da culturi pozitive.

Procedurile diagnostice invazive sunt indicate pentru pacienții cu suspiciune de TB extrapulmonară. În plus față de testarea probelor recoltate din locurile implicate (ex. LCR pentru meningita tuberculoasă, lichidul pleural și probele de biopsie pentru afectarea pleurală), biopsia și cultura măduvei osoase și a țesutului hepatic au un randament diagnostic bun în TB diseminată (miliară), în special la pacienții infectați cu HIV, care au de asemenea o frecvență crescută a hemoculturilor pozitive. În anumite cazuri, culturile sunt negative, dar diagnosticul clinic de TB este susținut de dovezi epidemiologice consistente (ex. istoric de contact apropiat cu un pacient infectat), IDR la tuberculină pozitivă sau test de eliberare a IFN-γ (IGRA – IFN-γ *release assay*; vezi

mai jos) și un răspuns compatibil clinic și radiologic la tratament. În Statele Unite și în alte țări industrializate cu rate mici de TB, anumiți pacienți cu anomalii limitate pe radiografia toracică și spută pozitivă pentru BAR sunt infectați cu micobacterii netuberculoase, cel mai frecvent microorganisme ale complexelor *M. avium* sau *M. kansasii*. Factorii care favorizează diagnosticul bolii micobacteriene netuberculoase față de cel de TB includ absența factorilor de risc pentru TB, IDR la tuberculină negativă sau IGRA și boală pulmonară cronică subiacentă.

Pacienții cu TB asociată cu HIV, pun mai multe probleme diagnostice (vezi „TB asociată cu HIV", anterior). Mai mult, pacienții infectați HIV, cu tuberculoză cu spută pozitivă la cultură și microscopie se prezintă cu radiografie toracică normală. Odată cu apariția ART, cazurile de boală diseminată cu complexul *M. avium*, care poate fi confundată cu TB, au devenit mult mai puțin frecvente.

TESTE SEROLOGICE ȘI ALTE TESTE DIAGNOSTICE PENTRU TUBERCULOZA ACTIVĂ

Un număr de teste serologice bazate pe detecția anticorpilor la variați antigeni micobacterieni este comercializat în țările în curs de dezvoltare, dar nu în Statele Unite. Evaluarea independentă atentă a acestor teste sugerează că nu sunt la fel de utile ca mijloace diagnostice, în special la persoanele cu probabilitate scăzută de TB. Sunt investigate diverse metode pentru detecția antigenilor micobacterieni în probele diagnostice, dar sunt limitate în prezent de sensibilitatea mică. Determinarea nivelurilor ADA și IFN-γ în lichidul pleural pot fi utile ca teste adiacente în diagnosticul TB pleurale; utilitatea acestor teste în diagnosticul altor forme de TB extrapulmonară (ex. pericardică, peritoneală și meningeală) este mai puțin clară.

DIAGNOSTICUL INFECȚIEI LATENTE CU *M. TUBERCULOSIS*

Testul cutanat (intradermoreacția) la tuberculină

În 1891, Robert Koch a descoperit că, în cazul *M. tuberculosis*, componentele sale într-un mediu de cultură concentrat lichid, ulterior denumit „tuberculină veche", au fost capabile să provoace o reacție cutanată atunci când au fost injectate subcutanat la pacienții cu tuberculoză. În 1932, Seibert și Munday au purificat acest produs prin precipitare cu sulfat de amoniu pentru a produce o fracție proteică activă cunoscută ca *derivat proteic purificat de tuberculină* (PPD). În 1941, PPD-S, dezvoltat de Seibert și Glenn, a fost ales drept standard internațional. Mai târziu, OMS și UNICEF au sponsorizat producerea la scară largă a unui lot de PPD (RT23) și l-au făcut disponibil pentru uz general. Limitarea cea mai mare a PPD este lipsa specificității de specie micobacteriană, o proprietate cauzată de numărul mare de proteine din acest produs care sunt puternic conservate în diverse specii. În plus, subiectivitatea interpretării reacției cutanate, deteriorarea produsului și variațiile de la un lot la altul limitează utilitatea PPD.

Testarea cutanată cu PPD-tuberculină (TCT) este cel mai mult utilizată în screeningul pentru infecția latentă *M. tuberculosis* (ILMT). Testul are valoare limitată în diagnosticul tuberculozei active din cauza sensibilității și specificității relativ scăzute și a incapacității de a face deosebirea între infecția latentă și boala activă. Reacțiile fals-negative sunt frecvente la pacienții cu imunosupresie și la cei cu TB extinsă. Reacțiile fals-pozitive pot fi cauzate de infecții cu micobacterii netuberculoase și de vaccinarea BCG.

Testele de eliberare a IFN-γ (IGRA)

Sunt disponibile două teste *in vitro* care măsoară eliberarea de IFN-γ din celulele T ca răspuns la stimularea cu antigenii foarte specifici pentru TB – ESAT-6 și CFP- 10. T-SPOT. TB® (Oxford Immunotec, Oxford, UK) este un test ELISpot (*enzyme-linked immunospot*), iar QuantiFERON-TB Gold® (Cellestis Ltd, Carnegie, Australia) este un test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) pentru dozarea IFN-γ. Testul QuantiFERON-TB Gold® in Tube, care facilitează colectarea sângelui și incubația inițială, conține, de asemenea, alt antigen specific, TB7.7.

IGRA sunt mult mai specifice decât TCT ca rezultat al reactivității transversale mai mici datorită vaccinării BCG și sensibilizării prin micobacterii netuberculoase. Deși sensibilitatea diagnostică pentru ILMB nu poate fi estimată direct din cauza lipsei standardului, aceste teste au o mai bună corelare decât TCT cu expunerea la *M. tuberculosis* în investigările contactului în zonele cu incidență mică. Totuși, performanța lor în zonele cu o povară mare a TB și/sau HIV a fost mult mai variată. Deși limitate, studiile comparative directe pentru două teste în practica de rutină sugerează că ELISpot are o rată mai mică de rezultate nedeterminate și, probabil, are un grad mai mare de sensibilitate diagnostică decât ELISA din sângele integral. Alte avantaje potențiale ale IGRA includ convenienta logistică, nevoia câtorva vizite ale pacientului pentru testare completă, evitarea măsurătorilor oarecum subiective, precum induratia tegumentului și capacitatea de a realiza testări seriate fără inducerea fenomenului de stimulare *(boosting)* (conversie TCT falsă din cauza stimulării reactivității la TCT ulterioare în rândul persoanelor vaccinate BCG și a celor infectate cu alte micobacterii). IGRA necesită ca sângele să fie recoltat de la pacienți și livrat laboratorului în timp util. Datorită specificității crescute și a altor avantaje potențiale, IGRA poate înlocui TCT pentru diagnosticul ILMB în zonele cu incidență mică, cu venituri mari, unde reactivitatea încrucișată din cauza BCG poate influența negativ interpretarea și utilitatea TCT.

Au fost emise mai multe ghiduri naționale pentru utilizarea IGRA la testarea ILMB. În Statele Unite, IGRA este

Scanned with OKEN Scanner

preferată TCT pentru cele mai multe persoane cu vârsta de peste 5 ani care sunt supuse screeningului pentru ILMB. Totuși, pentru aceia cu risc înalt de progresie spre TB activă (ex. persoanele infectate cu HIV), poate fi utilizat orice test, sau chiar amândouă pentru optimizarea sensibilității. Din cauză că există puține informații despre testarea IGRA la copii, TCT este preferată pentru testarea ILMB la copiii sub 5 ani. În Canada și în anumite țări europene, este recomandată o abordare în doi pași pentru cei cu TCT pozitivă – ex. inițial TCT, urmată de IGRA. Totuși, TCT poate stimula răspunsul IGRA dacă intervalul dintre cele două teste depășește 3 zile.

TRATAMENT Tuberculoza

Cele două scopuri ale tratamentului tuberculozei sunt (1) întreruperea transmisiei prin devenirea pacienților neinfecțioși și (2) prevenirea morbidității și decesului prin vindecarea pacienților cu tuberculoză și în același timp prevenirea apariției rezistenței la medicamente. Chimioterapia pentru TB a devenit posibilă odată cu descoperirea streptomicinei în 1943. Studii clinice randomizate au indicat în mod clar că administrarea streptomicinei la pacienții cu tuberculoză cronică a redus rata de mortalitate și a condus la vindecare în majoritatea cazurilor. Totuși, monoterapia cu streptomicină a fost frecvent asociată cu dezvoltarea rezistenței la acest medicament, însoțită de eșec terapeutic. Odată cu introducerea în practica clinică a acidului para-aminosalicilic (PAS) și a izoniazidei, a devenit axiomatic, la începutul anilor 1950, faptul că tratamentul tuberculozei necesită administrarea concomitentă a cel puțin doi agenți la care microorganismul a fost sensibil. Mai mult, studiile clinice incipiente au demonstrat că, pentru a preveni recidivele, a fost necesară o perioadă lungă de tratament – ex. 12-24 de luni. Introducerea rifampinei (rifampicinei), la începutul anilor 1970, a vestit era chimioterapiei eficiente în cură scurtă, cu o durată a tratamentului de <12 luni. Descoperirea pirazonamidei, care a fost prima dată folosită în anii 1950, a crescut potența regimurilor cu izoniazidă/rifampicină, conducând la utilizarea în cure de 6 luni a acestui regim cu trei medicamente ca terapie standard.

MEDICAMENTE Patru medicamente principale sunt considerate agenți de primă linie pentru tratamentul tuberculozei: izoniazida, rifampicina, pirazinamida și etambutolul (Tabelul 12-2). Aceste medicamente sunt bine absorbite după administrarea orală, cu nivel seric maxim la 2-4 ore și eliminare aproape completă în 24 de ore. Acești agenți sunt recomandați pe baza activității bactericide (capacitatea de a reduce rapid numărul microorganismelor viabile, astfel pacienții devenind neinfecțioși), a activității de sterilizare (capacitatea de a ucide toți bacilii și astfel de a steriliza țesuturile afectate, măsurată prin capacitatea de a preveni recidivele) și a ratei mici de inducție a rezistenței la medicamente. Rifapentina și rifabutina, două medicamente înrudite cu rifampicina, sunt de asemenea disponibile în Statele Unite și sunt utile pentru pacienți selectați.

Din cauza gradului mic de eficiență și a gradului mare de intolerabilitate și toxicitate, pentru tratamentul pacienților cu TB rezistentă la medicamentele de primă linie sunt utilizate în general șase clase de medicamente de linia a doua. În acest grup sunt incluse: aminoglicozidele injectabile streptomicina (anterior, medicament de primă linie), kanamicina și amikacina, polipeptidul injectabil capreomicina, agenții orali etionamida, cicloserina și PAS, ca și antibioticele fluorochinolone. Dintre chinolone, sunt preferați agenții de generația a treia: levofloxacină, gatifloxacină (nu se mai comercializează actual în Statele Unite din cauza toxicității severe) și moxifloxacină. În prezent, amitiozona (tiacetazona) este utilizată foarte rar (în principal pentru TB MDR), deoarece este asociată cu reacții cutanate severe și uneori chiar

TABELUL 12-2

DOZELE RECOMANDATE[a] PENTRU TRATAMENTUL INIȚIAL AL TUBERCULOZEI LA ADULȚI[b]

MEDICAMENT	DOZAJ	
	DOZA ZILNICĂ	DOZA DE TREI ORI PE SĂPTĂMÂNĂ[c]
Izoniazidă	5 mg/kg, max. 300 mg	10 mg/kg, max. 900 mg
Rifampicină	10 mg/kg, max. 600 mg	10 mg/kg, max. 600 mg
Pirazinamidă	25 mg/kg, max. 2 g	35 mg/kg, max. 3 g
Etambutol[d]	15 mg/kg	30 mg/kg

[a] Durata tratamentului cu medicamente individuale variază în funcție de regim, așa cum e detaliat în Tabelul 12-3.
[b] Dozajul pentru copii este asemănător, cu excepția faptului că anumite autorități recomandă doze mai mari de izoniazidă (10-15 mg/kg zilnic; 20-30 mg/kg intermitent) și rifampicină (10-20 mg/kg).
[c] Dozajul pentru administrarea bisăptămânală are aceleași doze de izoniazidă și rifampicină, dar doze mai mari de pirazinamidă (50mg/kg, cu un maxim de 4g/zi) și etambutol (40 –50 mg/zi).
[d] În anumite zone, streptomicina (15 mg/kg zilnic, cu o doză maximă de 1 g, sau 25-30 mg/kg de trei ori săptămânal, cu o doză maximă de 1,5 g) poate înlocui etambutolul în faza inițială a tratamentului. Totuși, streptomicina nu mai este considerată medicament de primă linie de ATS, IDSA sau CDC.
Sursa: Bazat pe recomandările Societății Toracice Americane (ATS), Asociației de Boli Infecțioase din America (IDSA) și Centrului de Control și Prevenție al Bolilor (CDC) și Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

Scanned with OKEN Scanner

fatale în rândul pacienților infectați cu HIV. Alte medicamente cu eficacitate nedovedită, care au fost folosite în tratamentul pacienților cu rezistență la cei mai mulți agenți de prima și a doua linie includ clofazimină, amoxiciclină/acid clavulanic, claritromicină, imipenem și linezolid. Două medicamente noi în dezvoltare clinică – OPC- 67683, un nitroimidazol, și TMC207, o diarilchinolonă – sunt active împotriva TB MDR și oferă speranțe și pentru scurtarea curei terapeutice necesare pentru TB sensibilă la medicamente. Moxifloxacina și gatifloxacina (vezi anterior) sunt în dezvoltare clinică de fază finală ca scheme pentru scurtarea tratamentului cu 4 luni pentru tuberculoza cu germeni chimiosensibili.

REGIMURI TERAPEUTICE Regimurile standard de scurtă durată sunt împărțite în faza inițială sau bactericidă și faza de continuare sau de sterilizare. În timpul fazei inițiale, majoritatea bacililor tuberculoși sunt uciși, simptomele dispar, iar pacientul devine de obicei neinfecțios. Faza de continuare este necesară pentru eliminarea micobacteriilor persistente și prevenirea recidivei. Regimul terapeutic de elecție pentru teoretic toate formele de TB la adulți constă în 2 luni de fază inițială de izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutanol, urmate de faza de continuare de 4 luni cu izoniazidă și rifampicină (**Tabelul 12-3**). La copii, cele mai multe forme pot fi tratate sigur, fără etambutanol în faza intensivă. Tratamentul poate fi administrat zilnic sau intermitent (fie de trei ori pe săptămână, fie de două ori pe săptămână după faza inițială de terapie zilnică, deși opțiunea de două ori săptămânal nu este recomandată de OMS). Totuși, pacienții infectați cu HIV trebuie să primească zilnic schema din faza inițială. Faza de continuare cu rifapentină și izoniazidă o dată pe săptămână este la fel de eficientă pentru pacienții HIV-seronegativi cu TB pulmonară necavitară care au culturi negative din spută la 2 luni. Tratamentul intermitent este util în special la pacienții a căror terapie poate fi direct observată (vezi mai jos). Pacienții cu TB pulmonară cavitară și conversie întârziată a culturii sputei (cei care rămân pozitivi la cultură la 2 luni) trebuie să aibă faza de continuare extinsă cu 3 luni, pentru o cură totală de 9 luni. Pentru pacienții cu TB pulmonară cu culturi negative ale sputei, durata tratamentului poate fi redusă la un total de 4 luni. Pentru a preveni neuropatia indusă de izoniazidă, trebuie adăugată piridoxina (10-25 mg/zi) în schema administrată persoanelor cu risc mare de deficit de vitamină B6 (ex. alcoolici, persoane malnutrite, femei însărcinate și care alăptează, pacienți cu afecțiuni precum insuficiență renală cronică, diabet, infecție HIV, care sunt de asemenea asociate cu neuropatie). O cură completă de terapie (finalizarea tratamentului) este definită mai precis prin numărul total al dozelor administrate decât prin durata tratamentului. Recomandările specifice asupra numărului necesar de doze pentru fiecare din diversele schemele de tratament au fost publicate în comun de Societatea Toracică Americană, Societatea de Boli infecțioase din America și CDC. În anumite țări în curs de dezvoltare, unde capacitatea de a asigura complianța la tratament este limitată, a fost utilizat în fază de continuare un regim cu izoniazidă și etambutol zilnic timp de 6 luni. Totuși, acest regim este asociat cu o rată mai mare de recidivă și eșec, în special în rândul pacienților infectați cu HIV și nu mai este recomandat de OMS.

Lipsa aderenței la tratament este recunoscută la nivel mondial ca cel mai important impediment în vindecare. Mai mult, bacilii tuberculoși ce infectează pacienții care nu aderă la schema prescrisă au probabilitatea să devină rezistenți la medicamente. Atât factorii care țin de pacient, cât și cei legați de furnizor pot afecta complianța. Factorii corelați cu pacientul includ lipsa convingerii că boala este semnificativă și/sau tratamentul va avea un efect benefic, existența afecțiunilor medicale concomitente (consum abuziv de substanțe), lipsa suportului social, sărăcia, cu lipsa locului de muncă și a casei. Factorii corelați cu furnizorii care pot stimula complianța includ educarea și încurajarea pacienților, oferirea unor ore convenabile pentru vizita medicală și furnizarea de stimulente și facilități precum mese și vouchere de călătorie. În plus față de măsurile specifice pentru rezolvarea necomplianței, sunt utilizate două alte abordări strategice: observarea directă a tratamentului și provizia de produse cu combinații fixe de medicamente. Deoarece este dificil de prezis care pacienți vor adera la tratamentul recomandat, toți pacienții trebuie să aibă terapie direct supravegheată, în special în timpul fazei inițiale. În Statele Unite, personalul de supraveghere a terapiei este de obicei disponibil prin intermediul programelor de control al TB al departamentelor de sănătate publică locală. Supravegherea crește proporția pacienților care finalizează tratamentul și diminuează mult șansele de recidivă și rezistență medicamentoasă dobândită. Produsele terapeutice cu combinații fixe de medicamente (ex. izoniazidă/rifampicină, izoniazidă/rifampicină/pirazinamidă și izoniazidă/rifampicină/ pirazinamidă/etambutol) sunt disponibile (excepție – Statele Unite pentru combinația fixă de patru medicamente) și puternic recomandate ca mijloace de minimizare a probabilității erorilor de prescripție sau de dezvoltare a chimiorezistenței ca rezultat al monoterapiei. În anumite formule a acestor produse combinate, biodisponibilitatea rifampicinei a fost descoperită a fi substandard. În America de Nord și Europa, autoritățile de reglementare se asigură că produsele combinate sunt de bună calitate; totuși, acest tip de asigurare a calității nu poate fi asumat a fi operativ în țările mai puțin bogate. Schemele alternative pentru pacienții care prezintă intoleranță la medicamente sau reacții adverse sunt enumerate în Tabelul 12- 3. Totuși,

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 12-3

REGIMURILE DE TRATAMENT ANTITUBERCULOS RECOMANDATE

	FAZA INIȚIALĂ		FAZA DE CONTINUARE	
INDICAȚIE	**DURATĂ, LUNI**	**MEDICAMENTE**	**DURATĂ, LUNI**	**MEDICAMENTE**
Cazuri noi pozitive la microscopie (frotiu) sau cultură	2	HRZE[a,b]	4	HR[a,c,d]
Cazuri noi cu cultură negativă	2	HRZE[a]	4	HR[a]
Sarcină	2	HRE[e]	7	HR
Recidive și tratament implicit (așteptarea testării sensibilității)	3	HRZES[f]	5	HRE
Eșecuri	—	—	—	—
Rezistență (sau intoleranță) la H	Pe parcurs (6)	RZE[h]		
Rezistență (sau intoleranță) la R	Pe parcurs (12- 18)	HZEQ[i]		
Rezistență la H+ R	Pe parcurs (cel puțin 20 de luni)	ZEQ+ S (sau alt agent injectabil[j])		
Rezistență la toate medicamentele de primă linie	Pe parcurs (cel puțin 20 de luni)	1 agent injectabil[j] +3 din acestea 4: etionamidă, cicloserină, Q, PAS		
Intoleranță la Z	2	HRE	7	HR

[a] Toate medicamentele pot fi administrate zilnic sau intermitent (de trei ori pe săptămână). Un regim de două ori pe săptămână după 2- 8 săptămâni de terapie zilnică în timpul fazei inițiale este uneori folosit, deși nu este recomandat de OMS.

[b] Streptomicina poate fi folosită în locul etambutolului, dar nu mai este considerată a fi medicament de primă linie de ATS/IDSA/CDC.

[c] Faza de continuare trebuie extinsă până la 7 luni la pacienții cu tuberculoză pulmonară cavitară care rămân pozitivi la cultura sputei după faza inițială de tratament.

[d] Pacienții HIV-negativi cu tuberculoză pulmonară necavitară, care au frotiuri de spută BAR-negative după faza inițială de tratament, pot primi rifapentină/izoniazidă o dată pe săptămână în faza de continuare.

[e] Regimul de 6 luni cu pirazinamidă poate fi folosit probabil în siguranță în timpul sarcinii și este recomandat de OMS și Uniunea Internațională împotriva Tuberculozei și a Bolilor Pulmonare (IUATLD). Dacă pirazinamida nu este inclusă în schema inițială de tratament, durata minimă a terapiei este de 9 luni.

[f] Streptomicina trebuie întreruptă după 2 luni. Rezultatele antibiogramei vor determina opțiunea cea mai bună de regim.

[g] Regimul este adaptat potrivit rezultatelor testelor de sensibilitate la medicamente. Disponibilitatea metodelor moleculare rapide de identificare a chimiorezistenței permite inițierea unui regim potrivit la începutul tratamentului.

[h] O fluorochinolonă poate întări schema pentru pacienții cu boală extensivă.

[i] Streptomicina pentru primele 2 luni poate întări schema pentru pacienții cu boală extensivă.

[j] Amikacina, kanamicina sau capreomicina. Toți acești agenți trebuie folosiți cel puțin 6 luni și apoi 4 luni după conversia culturii. Dacă sensibilitatea este confirmată, streptomicina trebuie utilizată ca agent injectabil.

Abrevieri: E, etambutanol; H, izoniazidă; PAS, acid para-aminosalicilic; Q, antibiotic chinolonic; R, rifampicină; S, streptomicină; Z, pirazinamidă.

efectele secundare severe care grăbesc întreruperea oricărui medicament de primă linie și utilizarea acestor scheme alternative sunt neobișnuite.

MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ȘI A TOXICITĂȚII MEDICAMENTELOR Evaluarea bacteriologică este esențială în monitorizarea răspunsului la tratamentul tuberculozei. Pacienților cu TB pulmonară trebuie li se examineze sputa lunar până când culturile devin negative. În cazul regimurilor recomandate, >80% din pacienți vor avea cultura sputei negativă la sfârșitul celei de-a doua luni de tratament. Până la sfârșitul celei de-a treia luni, teoretic, toți pacienții trebuie să aibă culturi negative. La unii pacienți, în special la cei cu boală cavitară extensivă și număr mare de bacili, conversia frotiului BAR poate rămâne în urma conversiei culturii. Acest fenomen se datorează probabil expectorației și vizualizării microscopice a bacililor uciși. Așa cum s-a menționat anterior, pacienții cu boală cavitară la care conversia culturii sputei nu apare

până la 2 luni necesită tratament extins. Când cultura sputei unui pacient rămâne pozitivă la ≥ 3 luni, trebuie suspectate eșecul terapeutic și chimiorezistența sau aderența slabă la regim (vezi mai jos). O probă de spută trebuie recoltată la sfârșitul tratamentului pentru documentarea vindecării. Dacă culturile micobacteriene nu sunt practicabile, atunci monitorizarea prin examinarea frotiului BAR trebuie realizată la 2, 5 și 6 luni. Pacienții ale căror frotiuri rămân pozitive la 2 luni trebuie să fie supuși unei examinări repetate la 3 luni. Frotiurile care sunt pozitive după 3 luni de tratament când pacientul este cunoscut a fi aderent sunt indicatori pentru eșecul terapeutic și posibilă chimiorezistență. Prin urmare, trebuie realizată testarea sensibilității la medicamente. Monitorizarea bacteriologică a pacienților cu TB extrapulmonară este mai dificilă și deseori nefezabilă. În aceste cazuri, răspunsul la tratament trebuie evaluat clinic și radiografic.

Nu este recomandată monitorizarea răspunsului în timpul chimioterapiei prin radiografii toracice seriate, deoarece modificările radiografice pot rămâne în urma răspunsului bacteriologic și nu au sensibilitate mare. După finalizarea tratamentului, nici examinarea sputei, nici radiografia toracică nu sunt recomandate pentru scopurile urmăririi de rutină.

Totuși, o radiografie toracică efectuată la sfârșitul tratamentului poate fi utilă în scop comparativ dacă pacientul ar dezvolta simptome de TB recurentă luni sau ani mai târziu. Pacientul trebuie instruit să solicite prompt evaluare medicală dacă dezvoltă asemenea simptome.

În timpul tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru toxicitatea medicamentoasă (Tabelul 12- 3). Cea mai frecventă reacție adversă semnificativă este hepatita. Pacienții trebuie educați atent despre semnele și simptomele hepatitei induse medicamentos (ex. urină de culoare închisă, pierderea apetitului) și instruiți să întrerupă tratamentul rapid și să consulte medicul curant dacă apar aceste simptome. Deși monitorizarea biochimică nu este recomandată în mod obișnuit, toți pacienții adulți trebuie să suporte evaluarea inițială a funcției hepatice (măsurarea nivelurilor serice ale aminotransferazelor hepatice și bilirubinei serice). Pacienții mai în vârstă, cei cu boli concomitente, cei cu istoric de boală hepatică (în special hepatită C) și cei care consumă alcool zilnic trebuie monitorizați foarte atent (lunar), cu repetarea măsurătorilor aminotransferazelor în timpul fazei inițiale de tratament. Până la 20% din pacienți au creșteri mici ale aspartat aminotransferazei (până la de trei ori limita superioară a normalului) care nu sunt însoțite de simptome și nu prezintă consecințe. Pentru pacienții cu hepatită simptomatică și cei cu creșteri marcate (de cinci până la șase ori) ale nivelurilor serice de aspartat aminotransferază, tratamentul trebuie întrerupt, iar medicamentele reintroduse câte unul, după ce funcția hepatică a revenit la normal. Reacțiile de hipersensibilitate necesită de obicei întreruperea tuturor medicamentelor și reprovocarea pentru a determina care agent este inculpat. Din cauza varietății regimurilor disponibile, de obicei nu este necesară – deși este posibilă – desensibilizarea pacienților. Hiperuricemia și artralgiile cauzate de pirazinamidă pot fi gestionate, de obicei, prin administrarea de acid acetilsalicilic; totuși, tratamentul cu pirazinamidă trebuie stopat dacă pacientul dezvoltă artrită gutoasă. Persoanele care dezvoltă trombocitopenie autoimună secundară terapiei cu rifampicină nu trebuie să primească acest medicament după aceea. Similar, la apariția nevritei optice din cauza etambutolului, este indicată întreruperea permanentă a acestui medicament. Alte manifestări comune ale intoleranței medicamentoase, precum pruritul și tulburările gastrointestinale, pot fi gestionate în general fără întreruperea terapiei.

EȘECUL TERAPEUTIC ȘI RECIDIVA Așa cum s-a menționat anterior, eșecul terapeutic trebuie suspectat când frotiul sputei unui pacient și/sau culturile rămân pozitive după 3 luni de tratament. În managementul unor asemenea pacienți, este imperativ ca tulpina curentă să fie testată pentru sensibilitate la agenții de prima și a doua linie. Trebuie realizată și testarea moleculară inițială pentru rezistența la rifampicină, dacă tehnologia este disponibilă. Când este de așteptat ca rezultatele testării sensibilității să fie disponibile în câteva săptămâni, modificările schemei terapeutice pot fi amânate până la acel moment. Totuși, dacă starea clinică a pacientului se deteriorează, poate fi indicată o modificare a regimului mai devreme. O regulă cardinală în ultima situație este întotdeauna să se adauge mai mult de un medicament deodată la o schemă care nu dă rezultate: cel puțin două și de preferat trei medicamente care nu au fost folosite niciodată și la care este probabil ca bacilii să fie sensibili. Pacientul poate continua să ia izoniazidă și rifampicină împreună cu acești agenți noi în așteptarea rezultatelor testelor de sensibilitate.

Pacienții care prezintă o recurență după tratamentul aparent de succes (recidivă) au o probabilitate mai mică să poarte tulpini chimiorezistente (vezi mai jos) decât pacienții la care tratamentul a eșuat. Totuși, dacă schema administrată inițial nu conține rifampicină, probabilitatea rezistenței la izoniazidă este mare. Rezistența dobândită este neobișnuită în rândul tulpinilor de la pacienții care recidivează după finalizarea unui regim standard de scurtă durată. Totuși, este prudent să se înceapă tratamentul la toți pacienții care au avut recidive cu toate cele patru medicamente de primă linie, plus streptomicină, așteptând rezultatele antibiogramei. În țările mai puțin bogate și în alte zone unde facilitățile pentru testarea culturii și chimiosensibilității nu sunt încă disponibile în mod curent, OMS recomandă să fie folosit un regim standard cu toate cele patru medicamente de primă linie plus streptomicină în toate cazurile de recidivă și tratament standard. Pacienții cu eșec terapeutic trebuie să

Scanned with OKEN Scanner

primească o schemă empirică, ce include agenți de linia a doua, pe baza istoricului lor de tratament antituberculos și a tiparelor de chimiorezistență a populației (Tabelul 12- 3). De îndată ce sunt disponibile rezultatele antibiogramei, schema trebuie ajustată corespunzător.

TUBERCULOZA REZISTENTĂ LA MEDICAMENTE Tulpinile de *M. tuberculosis* rezistente la medicamente individuale apar prin mutații spontane în genomul micobacterian ce se produc cu rate mici, dar predictibile (10^{-7}-10^{-10} pentru medicamentele-cheie). Deoarece nu există rezistență încrucișată în rândul medicamentelor utilizate în mod obișnuit, probabilitatea ca o tulpină să fie rezistentă la două medicamente este produsul probabilităților rezistenței la fiecare medicament și astfel este mică. Dezvoltarea tuberculozei rezistente la medicamente (chimiorezistente) este invariabil rezultatul monoterapiei – ex. eșecul furnizorului de servicii medicale de a prescrie cel puțin două medicamente la care bacilii tuberculoși sunt sensibili sau al pacientului de a lua corespunzător terapia prescrisă. Tuberculoza chimiorezistentă poate fi fie primară, fie dobândită. Chimiorezistența primară este cea care se dezvoltă într-o tulpină ce infectează un pacient care nu a mai fost tratat anterior. Rezistența dobândită se dezvoltă în timpul tratamentului cu regim necorespunzător. În America de Nord și Europa de Vest, ratele rezistenței primare sunt în general scăzute, iar rezistența la izoniazidă este cea mai frecventă. În Statele Unite, în timp ce ratele rezistenței primare la izoniazidă au fost stabile la ~7-8%, rata TB MDR primare a scăzut de la 2,5% în 1993 la 1% începând cu 2000. Ratele rezistenței sunt mai mari în rândul pacienților născuți în străinătate și a celor infectați cu HIV. Așa cum s-a descris anterior, la nivel mondial, TB MDR este o problemă serioasă, în creștere în anumite regiuni, în special în statele fostei Uniuni Sovietice și în alte părți ale Asiei (Fig 12-9). Și mai serioasă este apariția recent descrisă a TB XDR, teoretic netratabilă din cauza tulpinilor MDR care sunt rezistente la toate fluorochinolonele și la cel puțin unul din cei trei agenți injectabili de a doua linie (amikacină, kanamicină și capreomicină). TB chimiorezistentă poate fi prevenită prin aderență la principiile terapiei de bună calitate: includerea a cel puțin două medicamente bactericide la care microorganismul este sensibil, utilizarea produselor de combinații fixe și verificarea că pacienții finalizează cura prescrisă.

Deși regimul de 6 luni descris în Tabelul 12-3 este în general eficient pentru pacienții cu boală cu rezistență inițială la izoniazidă, este prudentă includerea cel puțin a etambutolului și posibil a pirazinamidei timp de 6 luni. În asemenea cazuri, izoniazida nu contribuie probabil la un rezultat de succes și poate fi omisă. Pentru pacienții cu boală extensivă, poate fi adăugată o fluorochinolonă. Pacienții ale căror tulpini prezintă monorezistență la rifampicină trebuie să primească un regim care conține izoniazidă, piraziamidă, etambutol și o fluorochinolonă timp de 12-18 luni. TB MDR este mai dificil de gestionat decât este boala cauzată de microorganisme chimiosensibile, în special din cauză că rezistența la alte medicamente de primă linie în afară de izoniazidă și rifampicină este obișnuită. Pentru tratamentul TB determinată de tulpini rezistente la izoniazidă și rifampicină, trebuie

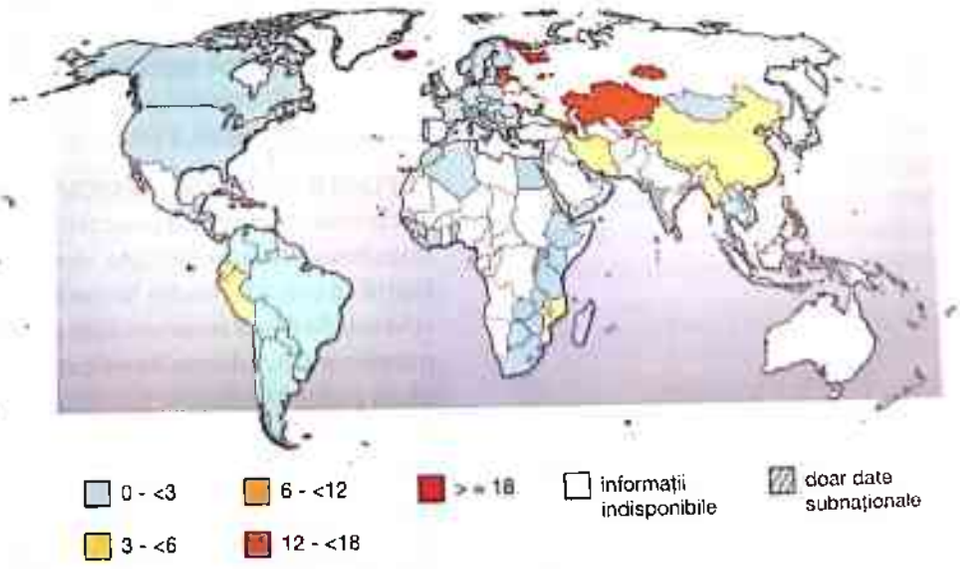


FIGURA 12-9
Procentajul cazurilor noi de tuberculoză cu rezistență la multiple medicamente (TB MDR) în toate țările supravegheate de OMS/ Proiectul Uniunii Globale de supraveghere a rezistenței la medicamente în perioada 1994-2008. *(Vezi indicațiile în Fig 12-2. Prin amabilitatea și cu permisiunea Departamentului TB, OMS.)*

Scanned with OKEN Scanner

utilizată combinația de fluorochinolonă, etambutol, pirazinamidă și streptomicină sau, pentru tulpinile rezistente și la streptomicină, alt agent injectabil (amikacină, kanamicină sau capreomicină). Pentru pacienții cu bacili rezistenți la toți agenții de primă linie, cura poate fi obținută cu o combinație de patru medicamente de linia a doua, incluzând un agent injectabil (Tabelul 12-3). Deși durata optimă a tratamentului nu este cunoscută, este recomandată cura de cel puțin 20 de luni. Pacienții cu TB XDR au mai puține opțiuni de tratament și un prognostic mult mai slab. Totuși, studiile observaționale au arătat că managementul agresiv al cazurilor, care cuprinde testarea precoce a chimiosensibilității, combinarea rațională a cel puțin cinci medicamente, reajustarea regimului, terapia sub directă observare strictă, monitorizarea bacteriologică și susținerea intensivă a pacientului, poate conduce la rate de vindecare de până la 60% și poate evita decesul. **Tabelul 12-4** descrie managementul pacienților cu TB XDR. Pentru pacienții cu boală localizată și rezerve pulmonare suficiente, pot fi luate în considerare lobectomia sau pneumonectomia. Deoarece managementul pacienților cu TB MDR și TB XDR este complicat atât de factori medicali, cât și sociali, îngrijirea acestor pacienți este ideal oferită în centre specializate sau, în absența acestora, în contextul programelor cu resurse și capacitate adecvate.

TABELUL 12-4

GHIDUL DE MANAGEMENT AL PACIENȚILOR CU TB XDR CONFIRMATĂ SAU PUTERNIC SUSPECTATĂ

1 Utilizați orice agenți orali de primă linie care pot fi eficienți.
2 Utilizați un agent injectabil la care tulpina este sensibilă și luați în considerare o durată extinsă de utilizare (12 luni sau posibil toată perioada de tratament). Dacă tulpina este rezistentă la toți agenții injectabili, este recomandată folosirea unui agent pe care pacientul nu l-a primit anterior.[a]
3 Utilizați o fluorochinolonă de ultimă generație, precum moxifloxacina.
4 Utilizați toți agenții orali de linia a doua (acid para-aminosalicilic, cicloserină, etionamidă sau protionamidă) care nu au fost folosiți extensiv într-o schemă anterioară sau pe altul care e probabil eficient.
5 Utilizați una sau mai multe din următoarele medicamente cu rol neclar: clofazimină, amoxiciclină/acid clavulanic, claritromicină, imipenem, linezolidă, tiacetazonă.
6 Luați în considerare tratamentul cu doze mari de izoniazidă dacă este documentată rezistența scăzută la acest medicament.
7 Luați în considerare chirurgia adjuvantă dacă boala este localizată.
8 Aplicați măsuri puternice de control al infecției.
9 Implementați terapia sub strictă observare directă și sprijinul pentru aderență totală, precum și monitorizarea cuprinzătoare bacteriologică și clinică.

[a] Această recomandare este făcută deoarece, în timp ce reproductibilitatea și fiabilitatea testării sensibilității la agenți injectabili sunt bune, există puține informații despre corelarea dintre eficiența clinică și rezultatele testelor. Opțiunile în cazul TB XDR sunt foarte limitate, iar anumite tulpini pot fi afectate *in vivo* de un agent injectabil chiar dacă *in vitro* sunt rezistente la el.

Sursa: Adaptat după OMS, 2008.

TB ASOCIATĂ CU HIV În general, regimurile standard de tratament sunt la fel de eficiente la pacienții HIV-pozitivi și la cei HIV-negativi, totuși, efectele adverse ale medicamentelor pot fi mai pronunțate la pacienții infectați cu HIV. Trei considerații importante sunt relevante pentru tratamentul TB la pacienții infectați cu HIV: o frecvență crescută a reacțiilor paradoxale, interacțiuni medicamentoase între ART și rifamicine și dezvoltarea monorezistenței rifampicinei în cazul tratamentului intermitent cu spații mari între doze. IRIS – exacerbarea simptomelor și a semnelor de tuberculoză – a fost descris anterior. Toți pacienții TB infectați cu HIV sunt candidați pentru ART, iar timpul optim pentru inițierea sa este cât mai repede posibil și în primele 8 săptămâni de terapie antiTB. Rifampicina, un inductor potent al enzimelor sistemului citocromului P450, scade nivelurile serice ale mai multor inhibitori de proteaze ale HIV și ale anumitor inhibitori ai revers transcriptazei nonnucleozidice – medicamente esențiale utilizate în ART. În asemenea cazuri, rifabutina, care are activitate inductoare enzimatică mult mai slabă, a fost recomandată în locul rifampicinei. Totuși, poate fi necesară ajustarea dozelor pentru rifabutină și/sau medicația antiretrovirală. Deoarece recomandările sunt frecvent actualizate, este recomandată consultarea website-ului CDC (*www.cdc.gov/tb*). Mai multe studii clinice au descoperit că pacienții cu TB asociată cu HIV a căror imunosupresie este avansată (numărul celulelor T CD4+ < 100/ μL) sunt predispuși la eșec terapeutic și recidivă cu bacili rezistenți la rifampicină când sunt tratați cu scheme „puternic intermitente" (ex. o dată sau de două ori pe săptămână) care conțin rifampicină. În consecință, este recomandat ca acești pacienți să primească terapie zilnică cel puțin în faza inițială.

SITUAȚII CLINICE SPECIALE Deși studiile clinice comparative ale tratamentelor pentru tuberculoza extrapulmonară sunt limitate, dovezile disponibile indică faptul că cele mai multe forme de boală pot fi tratate cu scheme de 6 luni recomandate pentru pacienții cu boală pulmonară. Academia Americană de Pediatrie recomandă ca pacienții copii cu tuberculoză osoasă și articulară, meningită tuberculoasă sau TB miliară să primească 9-12 luni de tratament. Tratamentul pentru TB poate fi complicat prin problemele medicale subiacente care necesită considerație specială. Ca regulă, pacienții cu insuficiență renală cronică nu trebuie să primească aminoglicozide, și trebuie să primească etambutol doar dacă nivelul seric al medicamentului poate fi monitorizat. Izoniazida, rifampicina și pirazinamida pot fi administrate în doze

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

uzuale în cazurile de insuficiență renală ușoară sau moderată, dar dozajele de izoniazidă și pirazinamidă trebuie reduse la toți pacienții cu insuficiență renală severă, cu excepția celor care suportă hemodializă. Pacienții cu afecțiune hepatică ridică o problemă specială, din cauza hepatotoxicității izoniazidei, rifampicinei și pirazinamidei. Pacienții cu boală hepatică severă pot fi tratați cu etambutol, streptomicină și posibil alt medicament (ex. fluorochinolonă); dacă este necesar, izoniazida și rifampicina pot fi administrate sub supraveghere atentă. Folosirea pirazinamidei de către pacienții cu insuficiență hepatică trebuie evitată. Silicotuberculoza necesită extensia terapiei cu cel puțin 2 luni.

Schema de electie pentru femeile însărcinate (Tabelul 12- 3) este de 9 luni de tratament cu izoniazidă și rifampicină suplimentată cu etambutol în primele 2 luni. Deși OMS a recomandat folosirea uzuală a pirazinamidei la gravide, acest medicament nu a fost recomandat în Statele Unite din cauza informațiilor insuficiente care să-i documenteze siguranța în sarcină. Streptomicina este contraindicată, deoarece se știe că determină deteriorarea nervului opt cranian la fetus. Tratamentul pentru TB nu este o contraindicație pentru alăptatul la sân; cele mai multe medicamente administrate vor fi prezente în cantități mici în laptele matern, deși la o concentrație mult prea mică pentru a oferi orice beneficiu terapeutic sau profilactic pentru copil.

Consultarea medicală a cazurilor dificil de gestionat este oferită de Centrul de training regional și consultații medicale al CDC *(www.cdc.gov/tb/education/rtmc/)*.

PREVENȚIE

Cea mai bună metodă de a preveni tuberculoza este rapida diagnosticare și izolare a cazurilor infecțioase și administrarea tratamentului corespunzător până când pacienții devin neinfecțioși (de obicei, 2–4 săptămâni după startul tratamentului adecvat) și boala este vindecată. Strategiile suplimentare includ vaccinarea BCG și tratamentul persoanelor cu infecție tuberculoasă latentă care prezintă risc crescut pentru dezvoltarea bolii active.

VACCINAREA BCG

BCG a derivat dintr-o tulpină atenuată de *M. bovis* și a fost administrat la oameni pentru prima oară în 1921. La nivel mondial, sunt disponibile multe vaccinuri BCG; toate sunt derivate din tulpina originală, dar variază ca eficacitate de la 80% la zero în studii randomizate, placebo-controlate. Un interval similar de eficacitate a fost găsit în studiile observaționale recente (caz-control, de cohortă retrospective și transversale) în zone în care nou-născuții au fost vaccinați la naștere. Aceste studii au găsit și rate mai mari de eficacitate a protecției la nou-născuți și copii mici împotriva formelor relativ grave de tuberculoză, precum meningita tuberculoasă și TB miliară. Vaccinul BCG este sigur și cauzează rar complicații serioase. Răspunsul tisular local începe la 2-3 săptămâni după vaccinare, cu formarea cicatricii și vindecarea în 3 luni. Efectele adverse – cel mai frecvent, ulcerație la locul vaccinării și limfadenita regională – apar la 1-10% din persoanele vaccinate. Anumite tulpini de vaccin au cauzat osteomielită în ~1 caz la un milion de doze administrate. Infecția BCG diseminată („BCG-ita") și decesul au apărut la 1-10 cazuri la 10 milioane de doze administrate, deși această problemă este restricționată aproape exclusiv la persoanele cu imunitate scăzută, precum copiii cu sindrom sever de imunodeficiență combinată sau adulții cu infecție HIV. Vaccinurile BCG induc reactivitate la TCT, care tinde să scadă cu vârsta. Prezența sau dimensiunea reacțiilor TCT după vaccinare nu prezic gradul de protecție obținut.

Vaccinul BCG este recomandat pentru utilizarea de rutină la naștere în țările cu prevalența tuberculozei crescută. Oricum, din cauza riscului mic de transmitere a TB în Statele Unite, protecția nesigură obținută de BCG și impactul său asupra TCT, vaccinul nu a fost niciodată recomandat pentru uz general în SUA. Adulții și copiii infectați HIV nu trebuie să primească vaccinul BCG. Mai mult, nou-născuții al căror status HIV este necunoscut, dar care au semne și simptome concordante cu infecția HIV sau care sunt născuți din mame infectate cu HIV nu trebuie vaccinați BCG.

TRATAMENT Infecția latentă tuberculoasă

Tratamentul persoanelor selectate cu infecție latentă tuberculoasă (ILTB) urmărește prevenirea bolii active. Această intervenție (denumită și *chimioterapie preventivă* sau *chimioprofilaxie*) se bazează pe rezultatele unui număr mare de studii clinice randomizate, controlate placebo, care demonstrează că o cură de izoniazidă de 6-12 luni reduce riscul TB active în populația infectată cu până la 90%. Analiza informațiilor disponibile indică faptul că durata optimă de tratament este de 9-10 luni. În absența reinfecției, efectul protector este considerat a fi pe toată durata vieții. Studiile clinice au arătat că izoniazida reduce ratele tuberculozei în rândul persoanelor pozitive la TCT cu infecție HIV. Studiile la pacienții infectați cu HIV au demonstrat, de asemenea, eficacitatea curelor mai scurte de tratament bazat pe rifampicină.

Candidații pentru tratamentul ILTB (**Tabelul 12-5**) sunt identificați cu ajutorul TCT sau IGRA din persoanele ce aparțin grupurilor definite cu risc crescut. Pentru testarea cutanată, 5 unități de PPD de tuberculină stabilizată cu polisorbat trebuie injectate intradermic pe fața volară a antebrațului (metoda Mantoux). Testele cu multipuncție nu sunt recomandate. Reacțiile sunt citite la 48-72 de ore ca diametru transversal (în milimetri) de indurație; diametrul eritemului nu este luat în considerare. La anumiți pacienți, reactivitatea la TCT scade în timp, dar se poate

TABELUL 12-5

DIMENSIUNEA REACȚIEI LA TUBERCULINĂ ȘI TRATAMENTUL INFECȚIEI LATENTE CU *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

GRUP DE RISC	DIMENSIUNEA REACȚIEI LA TUBERCULINĂ, mm
Persoane infectate cu HIV sau persoane care primesc terapie imunosupresivă	≥5
Contacții apropiați ai pacienților cu tuberculoză	≥5[a]
Persoane cu leziuni fibrotice pe radiografia toracică	≥5
Persoane infectate recent (≤ 2 ani)	≥10
Persoane cu afecțiuni medicale[b] cu risc crescut	≥10
Persoane cu risc scăzut[c]	≥15

[a] Contacții negativi la tuberculină, în special copiii, trebuie să primească profilaxie timp de 2-3 luni după ce contactul se termină și trebuie apoi să suporte repetarea TCT. Aceia ale căror rezultate rămân negative trebuie să întrerupă profilaxia. Contacții infectați cu HIV trebuie să primească o cură întreagă de tratament, indiferent de rezultatele TCT.

[b] Includ diabetul zaharat, boli hematologice și reticuloendoteliale, utilizarea drogurilor injectabile (HIV-seronegativi), boală renală în stadiu final și afecțiuni clinice asociate cu pierdere rapidă în greutate.

[c] Cu excepția scopurilor de angajare unde screeningul TCT longitudinal este anticipat, TCT nu este indicată la persoanele cu risc scăzut. Decizia de tratament trebuie bazată pe considerațiile individuale risc/beneficiu.

efectua rapelul prin al doilea test cutanat administrat ≥ o săptămână după primul (testarea în doi pași). Pentru persoanele care suportă periodic TCT, precum personalul sanitar și persoanele internate pe termen lung în instituții de îngrijire, testarea inițială în doi pași exclude clasificările greșite ulterioare ale persoanelor cu reacții amplificate precum convertorii TCT. TCT pozitivă (și necesitatea tratamentului) este corelată atât cu probabilitatea ca reacția să reprezinte infecție adevărată, cât și cu cea ca persoana, dacă este într-adevăr infectată, să dezvolte TB (Tabelul 12-5). Astfel, reacțiile pozitive la contacții apropiați ai cazurilor contagioase, persoanele cu infecție HIV, persoanele care primesc medicație imunosupresoare și persoanele netratate anterior a căror radiografie toracică este concordantă cu tuberculoza vindecată sunt definite ca zone de indurare ≥5 mm în diametru. Limita de 10 mm este utilizată pentru definirea reacțiilor pozitive la cele mai multe alte persoane aflate la risc. Pentru persoanele cu risc foarte mic de dezvoltare a TB dacă sunt infectate, este utilizată limita de 15 mm. (Cu excepția scopurilor de angajare unde este anticipat screeningul longitudinal, TCT nu este indicată la persoanele cu risc mic.) Tratamentul trebuie luat în considerare la persoanele din țări endemice pentru TB care au istoric de vaccinare BCG. IGRA pozitivă se bazează pe recomandările producătorilor. Pentru testul ELISpot, există o zonă nesigură (5-7 locuri) pentru care factorii epidemiologici și clinici ghidează decizia de a implementa tratamentul pentru ILTB. Această abordare a fost de asemenea sugerată pentru interpretarea rezultatelor testării sângelui integral care sunt apropiate de limitele recomandate pentru un test pozitiv (0,35 UI de IFN-γ). Anumite persoane negative la TCT și IGRA sunt, de asemenea, candidate pentru tratament. Nou-născuții și copiii care au intrat în contact cu cazurile infecțioase trebuie tratați și trebuie să repete testul cutanat la 2 sau 3 luni după încetarea contactului. Cei ale căror teste rămân negative trebuie să întrerupă tratamentul. Persoanele infectate cu HIV care au fost expuse unui pacient contagios cu TB trebuie să primească tratament indiferent de rezultatul TCT. Orice infectat cu HIV candidat la tratamentul ILTN trebuie verificat cu atenție pentru a exclude tuberculoza activă, care ar necesita tratament complet.

Izoniazida este administrată în doză zilnică de 5 mg/kg (până la 300 mg/zi) timp de 9 luni (**Tabelul 12-6**). Pe baza analizelor cost-beneficiu, în trecut a fost recomandată o perioadă de 6 luni de tratament și ea poate fi luată în considerare la adulții infectați cu HIV cu radiografie toracică normală atunci când considerațiile financiare sunt importante. Când tratamentul supravegheat este de dorit și fezabil, izoniazida poate fi administrată în doză de 15 mg/kg (până la 900 mg) de două ori pe săptămână. O schemă alternativă pentru adulți este 4 luni de rifampicină zilnic. O schemă de 3 luni de izoniazidă și rifampicină este recomandată în Marea Britanie atât pentru copii, cât și pentru adulți. Un regim recomandat anterior de 2 luni de rifampicină și pirazinamidă a fost asociat cu hepatotoxicitate gravă și fatală și acum nu mai este recomandat în general. Regimul cu rifampicină trebuie luat în considerare la persoanele care au fost probabil infectate cu tulpini rezistente la izoniazidă. Așteptând rezultatele studiului pe scară largă al tratamentului ILTB condus de CDC, este posibil ca un regim de izoniazidă și rifapentină administrat o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni să devină, de asemenea, o opțiune. Mai mult, sunt în curs de desfășurare studii clinice pentru testarea eficacității pe termen lung a administrării izoniazidei (pentru cel puțin 3 ani). Izoniazida nu trebuie administrată persoanelor cu boală hepatică activă. Toate persoanele cu risc crescut de hepatotoxicitate (cele care consumă abuziv alcool zilnic și cele cu istoric de boală hepatică) trebuie să suporte evaluarea inițială și apoi lunară a funcției hepatice. Toți pacienții trebuie educați atent cu privire la hepatită și instruiți să întrerupă folosirea medicației de îndată ce apare orice simptom. Mai mult, pacienții trebuie văzuți și chestionați lunar, în timpul terapiei, despre reacțiile adverse; nu trebuie să li se dea medicamente pentru mai mult de o lună la fiecare vizită.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 12-6

SCHEMELE REVIZUITE PENTRU TRATAMENTUL INFECȚIEI TUBERCULOASE LATENTE (ILTB) LA ADULȚI

MEDICAMENT	INTERVAL ȘI DURATĂ	OBSERVAȚII[a]	RATING[b] (DOVADĂ[c])	
			HIV-NEGATIV	INFECTAT CU HIV
Izoniazida	Zilnic timp de 9 luni[d,e]	La persoanele infectate cu HIV, izoniazida trebuie administrată concomitent cu inhibitori ai revers-transcriptazei nucleozidelor, inhibitori proteici sau NNRTI. DOT trebuie folosit la ritmul bisăptămânal.	A (II)	A (II)
	De două ori pe săptămână timp de 9 luni[d,e]		B (II)	B (II)
	Zilnic timp de 6 luni[e]	Schema nu este indicată pentru persoanele infectate cu HIV, pentru cele cu leziuni fibrotice pe radiografia toracică sau copii. DOT trebuie folosită pentru ritmul bisăptămânal.	B (I)	C (I)
	De două ori pe săptămână timp de 6 luni[e]		B (II)	C (I)
Rifampicină[f]	Zilnic, timp de 4 luni	Schema este folosită pentru contacții pacienților cu TB rezistentă la izoniazidă, sensibilă la rifampicină. La persoanele infectate cu HIV, cei mai mulți inhibitori de protează și delavirdina nu trebuie administrați concomitent cu rifampicina. Rifabutina, cu ajustarea corespunzătoare a dozelor, poate fi folosită cu inhibitori de proteaze (saquinavir trebuie augmentat cu ritonavir) și NNRTI (excepție delavirdina). Clinicienii trebuie să consulte actualizările de pe web pentru ultimele recomandări specifice.	B (II)	B (III)
Rifampicină plus pirazinamidă	Zilnic, timp de 2 luni Bisăptămânal, timp de 2-3 luni	În general, schema trebuie să nu fie oferită ca tratament pentru ILTB nici persoanelor infectate cu HIV, nici celor HIV-negative	D (II) D (III)	D (II) D (III)

[a] Interacțiunile cu medicamentele pentru HIV sunt actualizate frecvent și sunt disponibile pe *www.aidsinfo.nih.gov/guideliness*.

[b] Puterea recomandării: A. Atât dovezile puternice de eficacitate, și cele de beneficiu clinic substanțial susțină recomandarea de utilizare. Trebuie dat întotdeauna. B. Dovezi moderate de eficacitate sau dovezi puternice de eficacitate, dar doar beneficiul clinic limitat susțină recomandarea de utilizare. Trebuie dat în general. C. Dovezile de eficacitate sunt insuficiente pentru a susține recomandările pentru sau împotriva utilizării sau dovezile de eficacitate pot să nu depășească consecințele adverse (ex. toxicitatea medicamentoasă, interacțiunile medicamentoase) ori costul tratamentului sau abordările alternative. Opțional. D. Dovezile moderate de lipsa eficacității sau de rezultate adverse susține recomandarea împotriva utilizării. Nu trebuie dat în general. E. Dovezile bune de lipsa eficacității sau de rezultate adverse susține recomandarea împotriva folosirii. Nu trebuie dat niciodată.

[c] Calitatea dovezii care susține recomandarea: I. Dovada de la cel puțin un studiu controlat randomizat corespunzător. II. Dovada de la cel puțin un studiu cu design bun fără randomizare, de la studii de cohortă sau studii analitice caz-control (preferabil din mai mult de un centru), din studii multiple seriate în timp sau din rezultate dramatice ale experimentelor necontrolate. III Dovada opiniilor autorităților respectate bazată pe experiența clinică, studii descriptive sau rapoarte ale comisiilor de experți.

[d] Regim recomandat pentru persoanele cu vârsta <18 ani.

[e] Regim recomandat pentru femeile însărcinate.

[f] Substituția rifampicinei cu rifapentină nu este recomandată din cauză că siguranța și eficiența rifapentinei nu au fost stabilite pentru pacienții cu ILTB.

Abrevieri: DOT, terapie sub directă observație; NNRTI, inhibitori ai revers transcriptazei nonnucleozide.

Sursa: Adaptat după CDC: Testarea la tuberculină țintită și tratamentul infecției latente tuberculoase. MMWR Recomm Rep 49:RR-6, 2000.

Asigurarea complianței poate fi mai dificilă când se tratează o persoană cu infecție latentă decât atunci când se tratează una cu tuberculoză activă. Dacă membrii familiei cazurilor active sunt tratați, complianța și monitorizarea vor fi mai ușoare. Când este fezabilă, terapia bisăptămânală supravegheată poate crește probabilitatea finalizării. Ca și în cazurile active, furnizarea de stimulente poate fi, de asemenea, utilă.

PRINCIPIILE CONTROLULUI TUBERCULOZEI

Cea mai importantă prioritate în orice program de control al tuberculozei este detectarea promptă a cazurilor și furnizarea chimioterapiei pe termen scurt tuturor pacienților cu TB aflați în condiții adecvate de management al cazului, inclusiv terapie sub directă observație. În plus, în țările cu prevalență mică și cu resurse adecvate (și în creștere în țările

în curs de dezvoltare), se recomandă screeningul grupurilor cu risc mare, muncitorii migratori, prizonierii, indivizii fără casă, consumatorii abuzivi de substanțe și persoanele HIV-seropozitive. Persoanele cu risc crescut TCT-pozitive trebuie tratate pentru infecția latentă. Investigarea contactului este o componentă importantă a controlului eficient al tuberculozei. În Statele Unite și în alte țări din întreaga lume, a fost acordată atenție sporită transmiterii TB (în special în asociere cu infecția HIV) în centrele instituționale precum spitale, adăposturi pentru persoanele fără casă și închisori. Măsurile de limitare a transmisiei includ izolarea respiratorie a persoanelor suspectate de tuberculoză până când se dovedesc a fi neinfecțioase (cel puțin prin negativitatea BAR a frotiului de spută), ventilația corespunzătoare în camerele pacienților cu TB contagioasă, utilizarea iradierii cu ultraviolete în zonele cu risc crescut de transmitere TB și screeningul periodic al personalului care poate intra în contact cu cazurile cunoscute sau nesuspectate de TB. În trecut, anchetele radiografice, în special cele conduse cu echipament portabil și microradiofotografii (MRF), au pledat pentru depistarea cazurilor. Astăzi, totuși, prevalența TB în țările industrializate este suficient de scăzută pentru ca „microradiografia în masă" să nu mai fie rentabilă.

În țările cu prevalență crescută, cele mai multe programe de control al tuberculozei au făcut progrese remarcabile în reducerea morbidității și mortalității în timpul ultimilor 15 ani prin adoptarea și implementarea strategiei DOTS promovată de OMS. Între 1995 și 2008, au fost vindecate 36 de milioane de cazuri de TB și s-au produs peste 6 milioane de decese comparativ cu perioada anterioară DOTS. Abordarea DOTS constă în: (1) implicarea politică cu finanțare crescută și susținută, (2) detectarea cazurilor prin bacteriologie calitativă (începând cu examinarea microscopică a sputei de la pacienții cu tuse cu durată de >2-3 săptămâni, testarea culturii și posibil a sensibilității la medicamente), (3) administrarea chimioterapiei standard pe termen scurt, cu supravegherea directă și sprijinul pacientului, (4) aprovizionare medicamentoasă și sistem de management eficiente și (5) un sistem de monitorizare și evaluare, cu măsurarea impactului (inclusiv evaluarea rezultatelor tratamentului – vindecare, tratament încheiat fără dovezi bacteriologice de vindecare, deces, eșec terapeutic și abandon – la toate cazurile înregistrate și notificate). În 2006, OMS a indicat că, în timp ce DOTS rămâne componenta esențială a oricărei strategii de control, trebuie făcuți pași suplimentari pentru a atinge obiectivele de control al tuberculozei în 2015, stabilite de Națiunile Unite în cadrul Obiectivelor de Dezvoltare ale Mileniului. Astfel, a fost inițiată o nouă „Strategie Stop TB" cu șase componente: (1) urmărirea extinderii și îmbunătățirii DOTS înalt calitative, (2) abordarea TB asociate cu HIV, TB MDR și nevoilor populațiilor sărace și vulnerabile, (3) contribuția la întărirea sistemului de sănătate, (4) angajarea tuturor furnizorilor de sănătate, (5) împuternicirea oamenilor cu TB și a comunităților (lor), (6) facilitarea și promovarea cercetării. Ca parte a celei de-a patra componente, Standardele Internaționale pentru Îngrijirea Tuberculozei bazate pe dovezi, concentrate pe diagnostic, tratament și responsabilitățile sănătății publice au fost introduse recent pentru adoptare largă de societățile medicale și profesionale, instituțiile academice și practicienii din întreaga lume. Îngrijirea și controlul TB asociate cu HIV sunt provocatoare în special în țările în curs de dezvoltare, din moment ce intervențiile existente necesită colaborare între programele de HIV/ SIDA și TB precum și cu serviciile standard. Deși programele de TB trebuie să testeze orice pacient pentru HIV în ideea de a oferi acces la profilaxia cu trimetoprim-sulfametoxazol împotriva infecțiilor obișnuite și ART, programele HIV/SIDA trebuie să verifice regulat persoanele cu HIV/SIDA pentru TB activă și să le ofere tratament pentru ILTB. Detectarea incipientă și activă a cazurilor este considerată o intervenție importantă nu doar în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA, ci și în rândul altor populații vulnerabile, pentru reducerea transmiterii în comunitate și oferirea îngrijirii precoce eficiente. Pentru ca eforturile de control al TB să reușească, programele trebuie să își optimizeze performanța și să includă intervențiile descrise. Totuși, politicile îndrăznețe de sănătate publică trebuie întărite pentru a sprijini activitatea privind controlul și îngrijirea TB. Aceste politici includ: accesul liber la diagnostic și tratament cel puțin pentru cei mai săraci pacienți, reglementările privind calitatea medicamentelor, utilizarea rațională a medicamentelor de către toți furnizorii de sănătate, rețele de laboratoare echipate cu tehnologii de ultimă generație pentru diagnostic rapid, și controlul infecțiilor transmise pe cale aeriană în toate instituțiile și centrele unde ajung pacienții cu tuberculoză, în special acolo unde prevalența HIV este mare. În sfârșit, eliminarea TB va necesita controlul și diminuarea multitudinii factorilor de risc (ex. HIV, fumat și diabet) și a determinanților socioeconomici (ex. sărăcie extremă, condiții inadecvate de trai și locuințe improprii, alcoolism, malnutriție și poluarea aerului de interior) cu politici clare în sectorul sanitar și în alte sectoare corelate cu dezvoltarea și bunăstarea umană.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 13

GRIPA

Raphael Dolin

DEFINIȚIE

Gripa este o afecțiune respiratorie acută, cauzată de infecția cu virusurile gripale. Aceasta afectează tractul respirator superior și/sau inferior și este acompaniată de multe ori de semne și simptome sistemice, precum febra, cefaleea, mialgia și astenia. Epidemiile de gripă, de severitate și extindere variabilă, apar aproape anual. Aceste epidemii duc la o rată semnificativă a morbidității la nivelul populației generale și la o creștere a mortalității în rândul pacienților cu risc crescut, în special ca urmare a complicațiilor pulmonare.

AGENȚII ETIOLOGICI

Virusurile gripale fac parte din familia Orthomyxoviridae, dintre care virusurile gripale A, B și C constituie trei genuri distincte. Denumirea tipului de virus (A, B, C) se bazează pe caracteristicile antigenice ale antigenilor nucleoproteinelor (NP) și ai matricei proteice (M). Virusul gripal A este subdivizat (subtipat) pe baza antigenilor de suprafață hemaglutinină (H) și neuramidază (N) (vezi mai jos); tulpinile individuale sunt denumite în funcție locul de origine, numărul tulpinii izolate, anul izolării și subtipul – de exemplu, virusul gripal A/California/07/2009 (H1N1). Virusul gripal A are 16 subtipuri H distincte și 9 subtipuri N distincte, din care doar H1, H2, H3, N1 și N2 au fost asociate cu epidemiile de gripă la oameni. Virusurile gripale B și C sunt denumite asemănător, dar antigenii lor H și N nu primesc denumiri de subtip, după cum variațiile intratipice ale antigenului de tip B sunt mai puțin extinse decât cele ale virusurilor gripale de tip A și pot să nu se producă la virusul gripal de tip C.

Virusurile de tip A și B sunt agenți patogeni umani majori și reprezintă cele mai intens studiate Orthomyxoviridae. Virusurile de tip A și de tip B sunt similare din punct de vedere morfologic. Virionii reprezintă particule cu formă sferică neregulată, cu diametru de 80-120 nm și au o anvelopă lipidică de la suprafața căreia se proiectează glicoproteinele H și N (Fig. 13-1). Hemaglutinina reprezintă situsul prin care virusul se leagă de receptorii celulari pentru acidul sialic, având în vedere că neuramidaza degradează receptorul și joacă un rol în eliberarea virusului din celulele infectate, după ce a avut loc replicarea. Virusurile gripale pătrund în celule, prin endocitoză mediată de receptori, formând un endozom ce conține virusuri. Hemaglutinina virală mediază fuziunea membranei endozomale cu anvelopa și nucleocapsidele virale sunt eliberate ulterior în citoplasmă. Răspunsurile imune la antigenul H sunt determinanții majori ai protecției împotriva infecției cu virusul gripal, pe când răspunsurile la antigenul N limitează diseminarea virală și contribuie la reducerea infecției. Anvelopa lipidică a virusului gripal de tip A conține și proteinele M – M1 și M2 –, care sunt implicate în stabilizarea anvelopei lipidice și în asamblarea virusului. Virionul conține și antigen NP, care este asociat cu genomul viral, precum și trei proteine polimeraze (P) care sunt esențiale pentru transcripția și sinteza ARN-ului viral. Două proteine nestructurale funcționează ca un antagonist al interferonului și reglator posttranscripțional (NS1) și ca factor de export nuclear (NS2 sau NEP).

FIGURA 13-1
Micrografie electronică a virusului gripal de tip A (x40 000).

Scanned with OKEN Scanner

Genomurile virusurilor gripale A și B constau din opt segmente monocatenare de ARN, codate pentru proteinele structurale și non-structurale. Ca urmare a segmentării genomului, în timpul infecției cresc șansele de reasortare genică; reasortarea se produce frecvent în timpul infectării celulelor cu mai mult de un virus gripal de tip A.

EPIDEMIOLOGIE

Epidemiile de gripă sunt înregistrate anual, cu toate că extinderea și severitatea variază considerabil. Epidemiile localizate au loc la intervale diferite, la fiecare 1-3 ani. Pandemiile globale au loc la intervale variabile, dar apar mai rar decât epidemiile interpandemice (Tabelul 13-1). Cea mai recentă pandemie a avut loc în martie 2009, cauzată de virusul A/H1N1 care s-a răspândit rapid la nivel mondial în câteva luni.

Virusul gripal de tip A

Variații antigenice și focare și pandemii gripale

Cele mai extinse și severe epidemii de gripă sunt cauzate de virusul gripal A, în mare parte, din cauza predilecției remarcabile a antigenelor H și N ale acestor virusuri de a suferi modificări antigenice periodice. Variațiile antigenice majore, numite *mutații antigenice (antigenic shifts)* sunt întâlnite doar la virusurile gripale de tip A și pot fi asociate cu pandemiile. Variațiile minore sunt denumite devieri antigenice *(antigenic drifts)*. Variațiile antigenice pot implica doar hemaglutinina sau hemaglutinina și neuramidaza.

Un exemplu de mutație antigenică implicând hemaglutinina și neuramidaza este cea din 1957, când subtipul predominant de virus gripal de tip A s-a comutat de la H1N1 la H2N2; acest *shift* a produs o pandemie severă, cu 70 000 de decese în exces (decese în plus față de numărul preconizat fără epidemia gripală) în Statele Unite. În 1968, a avut loc o mutație antigenică implicând doar hemaglutinina (de la H2N2 la H3N2); pandemia a fost mai puțin severă decât cea din 1957. În 1977, a apărut un virus H1N1 care a provocat o pandemie ce a afectat, în principal, tinerii (cei născuți după 1957). După cum se poate vedea în Tabelul 13-1, virusurile H1N1 au circulat între 1918 și 1956; astfel, ar fi de așteptat ca persoanele născute înainte de 1957 să aibă un anumit grad de imunitate la virusurile H1N1. Pandemia din anii 2009-2010 a fost cauzată de un virus A/H1N1 împotriva căruia a existat puțină imunitate în populația generală, cu toate că aproximativ o treime din persoanele născute înainte de 1950 aveau aparent imunitate la tulpinile H1N1 înrudite.

Pe parcursul celor mai multe epidemii de gripă de tip A, a circulat un singur subtip odată. Totuși, din 1977, au circulat simultan virusurile H1N1 și H3N2, rezultând epidemii de severitate variată. În anumite epidemii, virusurile de tip B au circulat simultan cu virusurile de tip A. În 2009-2010, virusul A/H1N1 a părut să circule aproape exclusiv.

Virusurile aviare de tip A

În 1997, au fost detectate cazuri umane de gripă aviară în Hong Kong, cauzate de virusurile gripale aviare (A/H5N1), pe parcursul unei epidemii ample de gripă la păsările de curte. Între 1997 și februarie 2010, au fost raportate 478 de cazuri de gripă aviară la om în Asia și Orientul Mijlociu. Aproape toate aceste cazuri au fost asociate cu contactul cu păsări infectate. Nu a fost observată până în prezent transmiterea eficientă de la om la om. Ratele de mortalitate au fost mari (60%) și manifestările clinice au fost oarecum diferite față de cele asociate cu epidemiile „tipice" de gripă (vezi mai jos). A fost observată transmiterea virusurilor gripei aviare A/H7N7 de la păsările de curte infectate la oameni, precum în epidemiile din Olanda, ce au produs cazuri de conjunctivită și anumite afecțiuni respiratorii. Infecția cu virusurile aviare A/H9N2 împreună cu afecțiuni respiratorii ușoare au fost raportate la copiii din Hong Kong. Din cauza absenței imunității pe scară largă la virusurile H5, H7 și H9, persistă îngrijorarea că transmiterea de la păsări la om poate contribui la emergența tulpinilor pandemice.

Originea pandemiei actuale cu virus gripal de tip A a fost elucidată parțial prin tehnici moleculare virologice. Se pare că tulpinile pandemice din 1957 și 1968 s-au format prin rearanjarea (reasortarea) genetică dintre virusuri umane și aviare cu glicoproteine de suprafață noi (H2N2, H3).

TABELUL 13-1

EMERGENȚA SUBTIPURILOR ANTIGENICE ALE VIRUSULUI GRIPAL DE TIP A ASOCIATE CU BOALĂ PANDEMICĂ SAU EPIDEMICĂ

ANI	SUBTIP	EXTINDEREA EPIDEMIEI
1889-1890	H2N8[a]	Pandemie severă
1900-1903	H3N8[a]	?Epidemie moderată
1918-1919	H1N1[b] (anterior HswN1)	Pandemie severă
1933-1935	H1N1[b] (anterior H0N1)	Epidemie ușoară
1946-1947	H1N1	Epidemie ușoară
1957-1958	H2N2	Pandemie severă
1968-1969	H3N2	Pandemie moderată
1977-1978[c]	H1N1	Pandemie ușoară
2009-2010[d]	H1N1	Pandemie

[a] Determinat de un studiu retrospectiv serologic la persoanele ce trăiau în acea perioadă („seroarheologie").
[b] Hemaglutininele anterior denumite Hsw și H0 sunt acum clasificate ca variante de H1.
[c] De acum până în 2008-2009, virusurile subtipurilor H1N1 și H3N2 au fost în circulație în ani alternativi sau concomitent.
[d] Apariția noului virus A/H1N1 a produs această pandemie.

Scanned with OKEN Scanner

Virusul pandemic A/H1N1 din 2009-2010 a fost un virus reasortat cvadruplu din virusurile gripei porcine, ce au circulat în America de Nord și Eurasia, un virus aviar și un virus gripal uman. Virusul gripal A/H1N1 responsabil pentru cea mai severă pandemie a timpurilor moderne (1918-1919) a reprezentat o adaptare a unui virus aviar pentru infecția eficientă a oamenilor.

Caracteristicile gripei de tip A pandemice și interpandemice

Pandemiile furnizează cea mai dramatică dovadă a impactului gripei de tip A. Totuși, și afecțiunile ce apar în afara pandemiei (boli interpandemice) contează pentru ratele mari de morbiditate și mortalitate, chiar dacă într-o perioadă mai lungă. În Statele Unite, gripa a fost asociată cu cel puțin 19 000 de decese în exces pe sezon în 1976-1990 și cu 36 000 decese în exces pe sezon în 1990-1999. În medie, în perioada 1979-2001, anual în această țară au fost 226 000 de spitalizări asociate cu gripa.

Virusurile gripale de tip A care circulă între pandemii demonstrează driftul antigenic de la nivelul antigenului H. Acestea rezultă ca urmare a mutațiilor punctiforme ce implică segmentul ARN care codează hemaglutinina, ce apar cel mai des în cinci zone hipervariabile. Tulpinile semnificative din punct de vedere epidemiologic (mai exact, cele ce au potențial de a produce epidemii extinse), prezintă modificări la aminoacizi în cel puțin două din siturile antigenice majore de la nivelul moleculei de hemaglutinină. Cum este puțin probabil să se producă două mutații punctiforme simultan, se presupune că driftурile antigenice rezultă ca urmare a a unor mutații punctiforme ce apar secvențial pe parcursul transmiterii virusului de la o persoană la alta. Deviațiile antigenice au fost raportate aproape anual din 1977 pentru virusurile H1N1 și din 1968 pentru virusurile H3N2.

Interpandemiile gripale de tip A încep de obicei abrupt, au un vârf la 2-3 săptămâni și durează 2-3 luni, și deseori descresc la fel de rapid cum au început. Prin contrast, gripa pandemică poate începe cu o transmitere rapidă în locații diferite, are rate mari de atac și se extinde dincolo de caracteristica sezonieră obișnuită, cu multiple valuri de atac sau după epidemia principală. În izbucnirile interpandemice, primul indicator al activității gripale este creșterea numărului de copii cu boli respiratorii febrile care se prezintă la control medical. Această creștere este urmată de mărirea frecvenței stărilor gripale la adulți și eventual a spitalizărilor pentru pacienții cu pneumonie, agravarea insuficienței cardiace congestive și exacerbări ale bolilor pulmonare cronice. Și ratele absenței de la muncă și școală se măresc în această perioadă. Creșterea numărului deceselor cauzate de pneumonie și gripă este, în general, o observație tardivă într-o epidemie. Ratele de atac au variat mult de la o epidemie la o alta în cazul gripei interpandemice, dar cel mai frecvent sunt în intervalul 10-20% la populația generală.

În timp ce gripa pandemică are loc pe tot parcursul anului, cea interpandemică apare aproape exclusiv pe parcursul lunilor de iarnă în zonele temperate ale ambelor emisfere. În aceste locații, este foarte neobișnuită detectarea virusului gripal de tip A în alte perioade, deși au fost remarcate rar pe parcursul anotimpului călduros creșteri ale titrului de anticorpi sau chiar epidemii. Prin contrast, la tropice, infecțiile cu virusul gripal au loc pe tot parcursul anului. Nu se știe unde și cum persistă virusurile gripale A între epidemii, în zonele temperate. Este posibil ca virusurile să fie menținute în populația umană din întreaga lume prin transmiterea de la om la om și grupuri extinse să întrețină un nivel redus de transmitere interpandemică. Alternativ, tulpinile umane pot persista în rezervoarele animale. Nu sunt disponibile dovezi convingătoare care să susțină alte explicații. În epoca modernă, transportul rapid poate contribui la transmiterea virusului în zone geografice extinse.

Factorii care conduc la debutul și terminarea epidemiilor de gripă A sunt insuficient înțeleși. Un determinant major al extinderii și severității unei epidemii este nivelul de imunitate al populației aflate la risc. Odată cu emergența unui virus gripal nou din punct de vedere antigenic, față de care imunitatea populației este scăzută sau absentă, pot apărea epidemii extinse. Când absența imunității este mondială, epidemia se poate răspândi pe tot globul, rezultând o pandemie.

Astfel de valuri pandemice pot continua timp de câțiva ani până când imunitatea populației ajunge la un nivel ridicat. În anii de după o pandemie de gripă, driftурile antigenice între virusurile gripale conduc la epidemii cu severitate variabilă în populații cu nivel ridicat de imunitate față de tulpina pandemică, ce a circulat mai devreme. Această situație persistă până când apare altă tulpină pandemică nouă din punct de vedere antigenic. Pe de altă parte, uneori, epidemiile se termină în ciuda persistenței unui număr mare de persoane sensibile în cadrul populației respective. A fost sugerat faptul că anumite virusuri gripale de tip A pot fi intrinsec mai puțin virulente și pot determina o boală mai puțin severă decât alte variante, chiar și la subiecți virgini din punct de vedere imunologic. Dacă este așa, atunci, în epidemiologia gripei, pe lângă imunitatea preexistentă trebuie să joace un rol și alți (nedefiniți) factori.

Virusurile gripale B și C

Virusul gripal de tip B cauzează epidemii în general mai puțin extinse și asociate cu forme mai ușoare de boală, comparativ cu virusul gripal de tip A. Hemaglutinina și neuraminidaza virusului gripal B suferă variații mai puțin frecvente și mai puțin extinse decât cele ale virusului gripal de tip A; această caracteristică poate explica într-o oarecare măsură extinderea mai redusă a bolii. Epidemiile gripale de tip B apar mai des în școli sau tabere militare; ocazional,

au fost observate și în instituțiile în care locuiesc persoane vârstnice. Cea mai importantă complicație a infecției cu virus gripal de tip B este sindromul Reye.

Prin contrast cu virusurile gripale de tip A și B, cel de tip C pare a fi o cauză relativ minoră de boală la om. A fost asociat cu simptome asemănătoare răcelii și, ocazional, cu afecțiuni ale căilor respiratorii inferioare. Prevalența mare a anticorpilor serici împotriva acestui virus indică posibilitatea frecventă a infecției asimptomatice.

Ratele de morbiditate și mortalitate asociate cu gripa

Ratele de morbiditate și mortalitate asociate cu gripa cauzate de epidemiile gripale continuă să fie substanțiale. Majoritatea persoanelor care decedează în aceste situații au diverse boli de bază care le plasează în grupuri cu risc crescut pentru complicații ale gripei. (Tabelul 13-2). Spitalizările în exces anuale pentru grupurile de adulți și copii cu afecțiuni medicale cu risc crescut de dezvoltare a complicațiilor a variat de la 40 la 1900 per 100 000 pe parcursul epidemiilor din perioada 1973-2004. Afecțiunile cu cel mai mare risc sunt bolile cardiace și pulmonare cronice, și vârsta înaintată. Ratele de mortalitate la pacienții cu boli metabolice sau renale cronice ori cu anumite afecțiuni imunosupresive au fost și ele crescute, chiar dacă mai reduse decât cele ale pacienților cu afecțiuni cardio-pulmonare cronice. În pandemia din 2009-2010, a fost observat riscul crescut pentru boală severă la copiii cu vârsta de 0-4 ani și la femeile însărcinate. Rata morbidității atribuibilă gripei în populația generală este considerabilă. Se estimează că epidemiile interpandemice produc costuri economice anuale de peste 87 de miliarde de dolari în SUA. Pentru pandemii, se aproximează costuri economice anuale care variază între 89,7 și 209,4 miliarde de dolari pentru rate de atac de 15-35%.

TABELUL 13-2

PERSOANE CU RISC CRESCUT DE COMPLICAȚII ALE GRIPEI
Copii de la naștere până la 4 ani
Femei însărcinate
Persoane cu vârsta ≥ 65 ani
Copii și adolescenți (de la 6 luni până la 18 ani) care urmează tratament cu aspirină pe termen lung și ca urmare pot prezenta risc să dezvolte sindromul Reye după gripă
Adulți și copii care au boli cronice ale sistemului pulmonar sau cardiovascular, inclusiv astm.
Adulți și copii care au boli metabolice cronice (inclusiv diabet zaharat), disfuncții renale, hemoglobinopatii sau imunodeficiențe (inclusiv imunodeficiență cauzată de medicamente sau HIV)
Adulți și copii cu afecțiuni ce pot compromite funcția respiratorie sau eliminarea secrețiilor respiratorii ori pot crește riscul de aspirare
Pacienții din azile sau alte centre de îngrijire a bolnavilor cronici

PATOGENEZĂ ȘI IMUNITATE

Evenimentul inițial în gripă este infecția epiteliului respirator cu virusul gripal dobândit din secrețiile respiratorii ale persoanelor infectate acut. Cel mai probabil, transmiterea virusului se realizează prin intermediul aerosolilor produși de tuse sau strănut, deși poate avea loc și prin contact direct, alte tipuri de contact personal și chiar și de pe obiecte. Dovezile experimentale sugerează că infecția cu un aerosol de particule mici (diametrul particulei < 10 μm) este mai eficientă decât cea realizată de picături mai mari. Inițial, infecția virală implică celulele epiteliale columnare ciliate, dar poate implica și alte celule ale tractului respirator, inclusiv celule alveolare, celule glandulare mucoase și macrofage. În celulele infectate, virusul se replică în 4-6 ore, ulterior este eliberat pentru a infecta și celulele învecinate sau adiacente. În acest mod, infecția se extinde în câteva ore de la câteva focare la un număr crescut de celule respiratorii. În infecția indusă experimental, perioada de incubație este de 18-72 de ore, depinzând de mărimea inoculului viral. Analiza histopatologică arată modificări degenerative, precum granulație, vacuolizare, edematiere și nuclei picnotici, la nivelul celulelor ciliate infectate. În final, celulele devin necrotice și descuamate; în anumite zone, epiteliul columnar este înlocuit de celule epiteliale metaplastice și plate. Severitatea afecțiunii este corelată cu cantitatea de virus cantonată în secreții; astfel, gradul de replicare virală, în sine, poate fi un factor important în patogeneză. În ciuda dezvoltării frecvente a semnelor și simptomelor sistemice, precum febra, cefaleea și mialgia, virusul gripal a fost detectat rar în site-uri extrapulmonare (inclusiv în curentul circulator). Dovezile sugerează că patogeneza simptomelor gripale sistemice poate fi corelată cu secreția unor citokine, în special, factorul de necroză tumorală α, interferon α, interleukina 6 și interleukina 8, în secreții respiratorii și circulația sangvină.

Răspunsul gazdei la infecția gripală implică o interacțiune complexă a anticorpilor umorali, anticorpilor locali, imunității mediate celular, interferonului și altor mecanisme de apărare ale gazdei. Răspunsul prin anticorpi serici, ce pot fi detectați în săptămâna a doua după infecția primară, este măsurat printr-o varietate de tehnici: inhibarea hemaglutinării (HI), fixarea complementului (CF), neutralizarea, reacția imunoenzimatică (testul ELISA – *enzyme-linked-immuno-sorbent assay*) și testul anticorpilor antineuramidază. Anticorpii anti-hemaglutinină par a fi cei mai importanți mediatori ai imunității; în

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

studii multiple, titrul HI ≥40 a fost asociat cu protecția la infecție. Anticorpii secretorii produși în tractul respirator sunt predominant din clasa IgA și joacă un rol major în protecția împotriva infecției. Și titrul de anticorpi secretori neutralizanți ≥4 a fost asociat cu protecția. O varietate de răspunsuri imune mediate celular, specifice și nespecifice antigenilor, poate fi detectată imediat după infectare și depinde de statusul imunitar anterior al gazdei. Aceste răspunsuri includ activitatea celulelor T proliferative, celulelor T citotoxice și celulelor natural killer. La om, leucocitele CD8+ T citotoxice restricționate de HLA clasa I (CTL) sunt direcționate către regiunile conservate ale proteinelor interne (NP, M și P), dar și ale proteinelor de suprafață H și N. Interferonii pot fi detectați în secrețiile respiratorii la scurt timp după eliminarea virusului și creșterea titrului de interferoni coincide cu scăderea eliminării virusului.

Factorii de apărare ai gazdei, responsabili pentru încetarea eliminării virusului și rezoluția bolii, nu au fost determinați specific. Eliminarea virusului se oprește după 2-5 zile de la apariția primelor simptome, în momentul în care răspunsul imun prin anticorpi locali și seric nu este detectabil prin tehnici convenționale (deși creșteri ale anticorpilor pot fi detectate incipient, prin utilizarea unor tehnici cu sensibilitate crescută, mai ales la pacienții cu imunitate anterioară la virus). S-a sugerat că interferonul, răspunsul imun mediat celular și/sau răspunsul nespecific inflamator contribuie la rezoluția bolii. Răspunsul CTL poate avea o importanță specială în această privință.

MANIFESTĂRI CLINICE

Gripa a fost frecvent descrisă ca o o afecțiune caracterizată prin debut brusc cu simptome sistemice, precum cefalee, frisoane, mialgii, curbatură, dar și semne ale tractului respirator, în special, tuse și dureri în gât. În multe cazuri, debutul este atât de brusc, încât pacienții pot stabili exact momentul în care s-au îmbolnăvit. Oricum, spectrul manifestărilor clinice este vast, de la afecțiune respiratorie ușoară, afebrilă, similară răcelii obișnuite (cu debut gradual sau abrupt) până la prostrație severă cu relativ puține semne și simptome respiratorii. În majoritatea cazurilor care ajung în atenția medicului, pacientul are febră cu temperatura cuprinsă între 38 și 41°C. Creșterea rapidă a temperaturii în primele 24 de ore de boală este urmată, în general, de o defervescență graduală peste 2-3 zile. Totuși, sunt situații în care febra poate dura aproape o săptămână. Pacienții prezintă stare febrilă și senzație de frig, dar frisoanele adevărate sunt rare. Cefaleea, generalizată sau frontală, este, de multe ori, deosebit de supărătoare. Mialgiile pot afecta orice parte a corpului, dar sunt mai frecvente la nivelul membrelor inferioare și zonei lombosacrale. Pot apărea și artralgii.

Simptomele respiratorii devin adesea mai accentuate pe măsură ce simptomele sistemice scad. Mulți pacienți au dureri în gât sau tuse persistentă, ce pot dura mai mult de o săptămână și sunt însoțite de disconfort substernal. Semnele și simptomele oculare includ durere la mișcarea ochilor, fotofobie și arsuri oculare.

Manifestările fizice sunt minime în cazul gripei necomplicate. La începutul bolii, pacientul este îmbujorat, cu pielea fierbinte și uscată, deși uneori, mai ales la pacienții în vârstă, sunt evidente diaforeza și extremitățile marmorate. Examinarea faringelui poate releva surprinzător rezultate cu nimic ieșite din comun, în ciuda unei dureri severe în gât, dar injectarea membranelor mucoase și scurgerea postnazală sunt aparente în anumite cazuri. Poate fi prezentă limfadenopatia cervicală discretă, în special, la tineri. Rezultatele examinării toracelui sunt, în mare măsură, negative în gripa necomplicată, totuși, în diverse epidemii, au fost sesizate cu frecvență variabilă simptome precum ronhusuri, wheezing și raluri difuze. Dispneea evidentă, hiperpnea, cianoza, ralurile difuze și semnele de condensare sunt indicatori de complicații pulmonare. Pacienții cu gripă aparent necomplicată prezintă o varietate de tulburări ventilatorii ușoare și o creștere a gradientului de difuziune alveolo-capilar; astfel, implicarea pulmonară subclinică poate fi mai frecventă decât este estimată.

În gripa necomplicată, afecțiunea acută dispare în 2-5 zile și mulți pacienți își revin într-o săptămână. Tusea mai poate persista 1-2 săptămâni. Într-o minoritate semnificativă (în special, pacienții vârstnici), simptomele de slăbiciune și oboseală (astenia postgripală) pot persista câteva săptămâni și pot deveni problematice pentru persoanele care își doresc să își reia rapid nivelul complet de activitate. Patogeneza acestei astenii este necunoscută, totuși anomaliile funcției pulmonare pot persista câteva săptămâni după gripa necomplicată.

COMPLICAȚII

Complicațiile gripei (Tabelul 13-2) apar mai frecvent la pacienții cu vârsta >65 ani și la cei cu anumite afecțiuni cronice, precum boli cardiace și pulmonare, diabet zaharat, hemoglobinopatii, disfuncție renală și imunosupresie. Sarcina în trimestrul 2 sau 3 predispune la complicații. Copiii cu vârsta <5 ani (în special, sugari) au un risc crescut de complicații.

Complicații pulmonare

Pneumonia

Cea mai importantă complicație a gripei este pneumonia: pneumonia virală gripală „primară", pneumonia bacteriană secundară sau pneumonia mixtă, viro-bacteriană.

Pneumonia primară virală gripală

Pneumonia primară virală gripală este cea mai rară, dar cea mai severă complicație pulmonară. Se prezintă ca o gripă acută care nu se vindecă, ci progresează implacabil, cu

Scanned with OKEN Scanner

febră persistentă, dispnee și eventual cianoză. Producția de spută este în general limitată, dar sputa poate conține sânge. Puține semne fizice pot fi evidente la debutul bolii. În cazuri mai avansate, pot fi prezente raluri difuze la auscultație, infiltrate interstițiale difuze pe radiografia toracică și/sau sindrom de detresă respiratorie acută. În aceste cazuri, determinarea gazelor sangvine arteriale arată o hipoxie marcată. Culturile virale din secrețiile respiratorii și parenchimul pulmonar, mai ales dacă sunt prelevate la debutul bolii, prezintă un titru crescut de virusuri. În cazurile fatale de pneumonie primară virală, examinarea histopatologică arată o reacție inflamatorie marcată în septurile alveolare, cu edem și infiltrație cu limfocite, macrofage și ocazional celule plasmatice, și un număr variabil de neutrofile. S-au mai remarcat trombi de fibrină în capilarele alveolare, cu necroză și hemoragie. Membrane hialinice eozinofilice pot fi găsite căptușind alveolele și ducturile alveolare.

Pneumonia primară virală are o predilecție pentru pacienții cu boli cardiace, mai ales cei cu stenoză mitrală, dar s-a raportat și la adulți tineri, altfel sănătoși, precum și la persoane mai vârstnice cu afecțiuni cronice pulmonare. În anumite pandemii de gripă (mai ales cele din 1918 și 1957), sarcina crește riscul de pneumonie gripală primară. Epidemia ulterioară de gripă a fost asociată cu creșterea ratelor de spitalizare la femeile însărcinate, care a fost remarcată și în pandemia din 2009-2010.

Pneumonia bacteriană secundară

Pneumonia bacteriană secundară urmează după gripa acută. Îmbunătățirea stării pacientului peste 2-3 zile este urmată de reapariția febrei împreună cu semnele și simptomele clinice ale pneumoniei bacteriene, incluzând tusea, producția de spută purulentă și semne fizice și radiografice de condensare. Cei mai frecvenți patogeni bacterieni sunt *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* și *Haemophilus influenzae* – microorganisme care pot coloniza nazofaringele și care cauzează infecția în urma modificărilor apărării bronhopulmonare. Etiologia poate fi frecvent determinată prin colorația Gram și cultura sputei recoltate corespunzător. Pneumonia bacteriană secundară apare mai frecvent la persoanele cu risc înalt de afecțiuni pulmonare cronice și cardiace, dar și la vârstnici. Pacienții cu pneumonie secundară bacteriană răspund, frecvent, la terapia cu antibiotic, când este instituită rapid.

Pneumonia mixtă viro-bacteriană

Probabil, cele mai frecvente complicații pneumonice din cursul epidemiilor de gripă au caracteristici mixte de pneumonie virală și bacteriană. Pacienții pot experimenta o progresie graduală a bolii acute sau o îmbunătățire tranzitorie a stării generale, urmată de exacerbare clinică, cu eventuale manifestări clinice de pneumonie bacteriană. Culturile din spută pot conține atât virus gripal de tip A, cât și unul din patogenii bacterieni descriși mai devreme. Infiltrate neuniforme sau arii de condensare pot fi detectate prin examinare fizică sau radiografie toracică. Pacienții cu pneumonie mixtă virală și bacteriană au, în general, o implicare pulmonară mai puțin extinsă decât cei cu pneumonie primară virală, și infecțiile lor bacteriene pot răspunde la medicamentele antibacteriene adecvate. Pneumonia mixtă virală și bacteriană apare, în mod deosebit, la pacienții cu boli cardiovasculare și pulmonare cronice.

Alte complicații pulmonare

Alte complicații pulmonare asociate cu gripa includ agravarea bolii obstructive cronice și exacerbarea bronșitei cronice și a astmului. La copii, infecția gripală se poate prezenta sub formă de laringotraheobronșită. Sinuzita, ca și otita medie (ultima apărând, în general, la copii), poate fi asociată cu gripa.

Complicații extrapulmonare

În plus față de complicațiile pulmonare ale gripei, pot apărea o serie de complicații extrapulmonare. Acestea includ *sindromul Reye*, o complicație severă la copii care este asociată cu infecția cu virusul gripal de tip B și, într-o mai mică măsură, cu cea cu virusul gripal de tip A precum și cu infecția cu virusul varicelo-zosterian. A fost observată o asociere epidemiologică între sindromul Reye și terapia cu aspirină pentru o afecțiune virală antecedentă. Incidența acestui sindrom a scăzut considerabil odată cu diseminarea avertizărilor cu privire la administrarea aspirinei la copiii cu infecții respiratorii acute virale.

Miozita, rabdomioliza și mioglobinuria sunt complicații ocazionale ale infecției gripale. Deși mialgiile sunt extrem de frecvente în gripă, miozita adevărată este rară. Pacienții cu miozită acută au o sensibilitate extremă a mușchilor afectați, mai frecvent la picioare, și pot fi incapabili să tolereze și cea mai mică presiune, cum ar fi atingerea cearșafurilor. În cazurile cele mai severe, apare tumefacție evidentă și împăstare musculară. Nivelurile serice de creatin-fosfokinază și aldolază sunt considerabil crescute și ocazional pacientul dezvoltă o insuficiență renală de la mioglobinurie. Patogeneza miozitei asociate cu gripa este neclară, chiar dacă în mușchii afectați a fost raportată prezența virusului gripal.

Miocardita și pericardita au fost semnalate în asociere cu infecția cu virusul gripal pe parcursul pandemiei din 1918-1919; aceste constatări au fost bazate în mare pe rezultatele histopatologice, și aceste complicații au fost întâlnite doar rar de atunci. Modificările electrocardiografice apărute pe parcursul gripei acute sunt mai frecvente la pacienții cu boli cardiace, dar au fost atribuite mai des unor exacerbări ale afecțiunii cardiace de bază decât implicării directe a miocardului în infecția cu virusul gripal.

Pe parcursul gripei au fost raportate afecțiuni ale sistemului nervos central (SNC), precum encefalita, mielita transversă și sindromul Guillain-Barré. Relația etiologică a virusului

Scanned with OKEN Scanner

cu bolile SNC a rămas incertă. A fost raportat și sindromul de șoc toxic asociat cu *S. aureus* sau cu infecția cu streptococ de grup A ce urmează după infecția cu virus gripal.

În plus față de complicațiile ce implică sistemele descrise mai devreme, epidemiile de gripă includ un număr de cazuri în care bătrânii și alte persoane cu risc crescut dezvoltă gripă și experimentează subsecvent o deteriorare graduală a funcției cardiovasculare, pulmonare sau renale – modificări care ocazional sunt ireversibile și conduc la deces. Aceste decese contribuie la rata de mortalitate generală în exces asociată cu epidemiile de virus gripal de tip A.

Complicațiile gripei aviare

Cazurile de gripă cauzată de virusul aviar A/H5N1 sunt asociate cu rate crescute de pneumonie (>50%) și manifestări extrapulmonare, precum diaree și implicarea SNC. Decesele au fost asociate cu disfuncții multisistemice, incluzând insuficiențele cardiacă și renală.

REZULTATE DE LABORATOR ȘI DIAGNOSTIC

Pe parcursul gripei acute, virusul poate fi detectat în exsudatul faringian, exsudatul sau lavajul nazofaringian ori în spută. Virusul poate fi izolat prin utilizarea de culturi tisulare sau, mai rar, embrioni de pui – în 48-72 ore după inoculare. Frecvent, diagnosticul de laborator este stabilit prin teste rapide care detectează antigenii virali prin metode imunologice sau enzimatice. Testele sunt relativ specifice, dar prezintă o sensibilitate variabilă ce depinde de tehnică și virusul ce trebuie detectat. Anumite teste rapide fac distincția între virusul gripal de tip A și cel de tip B, dar, pentru detecția diferitelor subtipuri de hemaglutinină, este nevoie de teste imunologice suplimentare specifice pentru subtipuri. Cel mai sensibil și specific test *in vitro* pentru virusul gripal este reacția de polimerizare în lanț a revers transcriptazei; acest test s-a dovedit a fi important în special în detectarea virusurilor pandemice A/H1N1din 2009-2010, pentru care anumite teste rapide de detectare a antigenilor erau foarte puțin sensibile. Metodele serologice de diagnosticare necesită compararea titrului de anticorpi în serul obținut pe parcursul afecțiunii acute cu cele din serul obținut la 10-14 zile de la debutul bolii și sunt utile în principal retrospectiv. Diagnosticul de infecție acută este pus pe baza creșterii titrului (de patru ori sau mai mult) detectate prin HI sau FC sau a creșterii semnificative măsurate prin testul ELISA. Alte teste de laborator nu sunt utile pentru diagnosticul specific de gripă. Numărătoarea leucocitelor este variabilă, frecvent scăzută la începutul bolii și normal sau ușor crescută mai târziu. Leucopenia severă a fost descrisă în infecția virală sau bacteriană gravă, pe când leucocitoza cu >15000 celule/μl ridică suspiciunea de infecție secundară bacteriană.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Pe parcursul unei epidemii extinse la nivelul comunității, diagnosticul clinic de gripă poate fi stabilit cu un grad mare de certitudine la pacienții care se prezintă la cabinetul medical cu afecțiunea respiratorie febrilă tipică descrisă mai devreme. În lipsa epidemiei (cazuri izolate sau sporadice), gripa poate fi greu de diferențiat de afecțiunile respiratorii acute cauzate de unul din varietatea de virusuri respiratorii sau de *Mycoplasma pneumoniae*. Faringita streptococică severă sau pneumonia bacteriană incipientă pot mima gripa acută, deși pneumoniile bacteriene nu prezintă o evoluție autolimitată. Sputa purulentă, în care poate fi detectat un patogen bacterian prin colorația Gram, este un factor important de diagnostic în pneumonia bacteriană.

TRATAMENT Gripa

Este disponibilă terapia antivirală specifică pentru gripă (**Tabelul 13-3**): inhibitorii neuramidazei zanamivir, oseltamivir și peramivir pentru virusurile gripale A și B și agenții adamantani amantadina și rimantadina pentru virusul gripal A (Cap. 41). Un tratament de 5 zile cu oseltamivir sau zanamivir reduce durata semnelor și simptomelor gripei necomplicate cu 1- 1,5 zile, dacă tratamentul începe în următoarele două zile după debutul bolii. Zanamivir poate exacerba bronhospasmul la pacienții astmatici și oseltamivir a fost asociat cu greață și vomă, a căror frecvență poate fi redusă prin administrarea medicamentului odată cu mâncarea. Oseltamivir a fost asociat cu efecte adverse neuropsihiatrice la copii. Peramivir, un inhibitor al neuramidazei ce poate fi administrat intravenos, a fost evaluat în studiile clinice ca o formă intravenoasă de zanamivir. Accesul la acest tratament poate fi căutat prin procedurile pentru medicamentele noi investigate de urgență ale FDA (E-IND).

Tratamentul cu amantadină sau rimantadină, pentru gripa cauzată de tulpini sensibile de virus gripal A, reduce durata simptomelor gripei necomplicate cu 50% dacă a început în 48 de ore de la debutul bolii. 5-10% din cei care au utilizat amantadina experimentează efecte secundare ușoare asupra SNC, în principal agitație, anxietate, insomnie sau dificultăți de concentrare. Aceste efecte secundare dispar rapid la încetarea terapiei. Rimandatina pare să fie la fel de eficientă și este asociată cu mai puține efecte adverse ale SNC decât amantadina. La adulți, doza uzuală de amandatină sau rimantadină este de 200 mg/zi pentru 3-7 zile. Deoarece ambele medicamente sunt excretate pe cale renală, doza trebuie redusă până sub 100 mg/zi la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală.

Tiparele epidemiologice de rezistență la medicamentele antivirale sunt elemente cruciale. Din 2005-2006,

TABELUL 13-3

MEDICAMENTE ANTIVIRALE PENTRU TRATAMENTUL ȘI PROFILAXIA GRIPEI

MEDICAMENT ANTIVIRAL	GRUPE DE VÂRSTĂ (ANI) COPII (≤12)	13-64	≥65
Oseltamivir			
Tratament, gripa A și B	Vârsta 1-12, dozele variază în funcție de greutate[a]	75 mg x 2/zi, *p.o.*	75 mg x 2/zi, *p.o.*
Profilaxie, gripa A și B	Vârsta 1-12, dozele variază în funcție de greutate[b]	75 mg/zi, *p.o.*	75 mg/zi, *p.o.*
Zanamivir			
Tratament, gripa A și B	Vârsta 7-12, 10 mg inhalator	10 mg x 2/zi inhalator	10 mg x 2/zi, inhalator
Profilaxie, gripa A și B	Vârsta 5-12, 10 mg inhalator	10 mg/zi, inhalator	10 mg/zi, inhalator
Amantadina[c]			
Tratament, gripa A	Vârsta 1-9, 5 mg/kg divizate în 2 doze, până la 150 mg/zi	Vârsta ≥ 10, 100 mg x 2 ori/zi, *p.o.*	≤100 mg/zi
Profilaxie gripa A	Vârsta 1-9, 5 mg/kg divizate în 2 doze, până la 150 mg/zi	Vârsta ≥ 10, 100 mg x 2/zi, *p.o.*	≤100 mg/zi
Rimantadina[c]			
Tratament gripa A	Neaprobat	100 mg x 2/zi *p.o.*	100 –200 mg/zi
Profilaxia gripa A	Vârsta 1-9, 5 mg/kg divizate în 2 doze, până la 150 mg/zi	Vârsta ≥10, 100 mg x 2/zi *p.o.*	100-200 mg/zi

[a] <15 kg: 30 mg x 2/zi; >15-23 kg: 45 mg x 2/zi; >23-40 kg: 60 mg x 2/zi; >40 kg: 75 mg x 2/zi. Pentru copii < 1an, vezi *www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm*.

[b] <15 kg: 30 mg pe zi; >15-23 kg: 45 mg/zi; >23-40 kg: 60 mg/zi; >40 kg: 75 mg/zi. Pentru copii < 1 an, vezi *www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm*.

[c] Amantadina și rimantadina nu sunt recomandate în prezent (2009-2010) din cauza rezistenței pe scară largă la virusurile gripale de tip A. Utilizarea acestora poate fi reconsiderată dacă susceptibilitatea virală este restabilită.

majoritatea virusurilor A/H3N2, incluzând >90% din speciile izolate în SUA, au fost rezistente la adamantani, dar au rămas sensibile la inhibitorii de neuramidază. Prin contrast, virusurile A/H1N1 sezoniere care circulau în 2008-2009 au rămas sensibile la adamantani, dar au fost rezistente la oseltamivir (deși încă sensibile la zanamivir). Virusurile A/H1N1 pandemice care au circulat în 2009-2010 au fost rezistente la adamantani, dar au rămas sensibile la zanamivir și de obicei la oseltamivir; puține tulpini izolate au fost rezistente la oseltamivir. Informații actualizate cu privire la rezistența la medicamentele antivirale sunt disponibile pe *www.cdc.gov/flu*.

Ribavirina este un analog nucleozidic cu activitate împotriva virusurilor de tip A sau B *in vitro*. S-a raportat o eficiență variabilă împotriva gripei când e administrată sub formă de aerosoli și ineficiența la administrare orală. Eficiența ei în tratamentul gripei de tip A sau B nu a fost stabilită.

Eficiența terapeutică a compușilor antivirali în gripă a fost demonstrată în primul rând în studiile cu adulți tineri cu boală necomplicată. Eficiența acestor medicamente în tratamentul sau prevenția complicațiilor gripei este neclară. Analiza globală a investigațiilor observaționale și a anumitor studii de eficacitate au sugerat că tratamentul cu oseltamivir poate reduce frecvența complicațiilor căilor respiratorii inferioare și spitalizarea. Terapia pentru pneumonia gripală primară este direcționată pe menținerea oxigenării și este mai adecvat furnizată într-o

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

secție de terapie intensivă, cu susținere respiratorie și hemodinamică, dacă este necesar.

Medicamentele antibacteriene trebuie rezervate pentru tratamentul complicațiilor bacteriene ale gripei acute, precum pneumonia secundară bacteriană. Alegerea antibioticului trebuie ghidată de coloratia Gram și culturi din probe adecvate de secreții respiratorii, precum sputa. Dacă etiologia unei pneumonii bacteriene este neclară la examinarea secrețiilor respiratorii, trebuie alese antibioticele empirice eficiente împotriva celor mai frecvenți patogeni bacterieni (*S. pneumoniae, S. aureus* și *H. influenzae*).

Pentru gripa necomplicată la pacienții cu risc scăzut de complicații, trebuie luat în considerare mai degrabă tratamentul simptomatic decât cel antiviral. Acetaminofenul și antiinflamatoarele nesteroidiene pot fi utilizate pentru ameliorarea cefaleei, mialgiei și febrei; salicilații trebuie evitați la copiii mai mici de 18 ani din cauza posibilei asocieri cu sindromul Reye. Deoarece tusea este de obicei limitată, în general nu este indicat tratamentul cu antitusive; produsele ce conțin codeină pot fi utilizate dacă tusea este supărătoare. Pacienții trebuie să fie sfătuiți să se odihnească și să se hidrateze pe parcursul afecțiunii acute și să se reîntoarcă la activitatea completă gradual după ce boala a trecut, mai ales dacă a fost severă.

PROFILAXIA

Principala metodă de sănătate publică pentru prevenirea gripei este vaccinarea. Vaccinurile inactivate și vii atenuate sunt disponibile și sunt realizate din tulpinile de virusuri gripale A și B izolate care au circulat în sezonul gripal precedent și se anticipează că vor circula și în sezonul viitor. În cazul vaccinurilor inactivate, este așteptată o protecție împotriva gripei de 50-80%, dacă virusul din vaccin și cele aflate în circulație sunt strâns înrudite. Vaccinurile inactivate disponibile sunt purificate și se asociază cu puține reacții. Până la 5% din persoane dezvoltă febră ușoară și simptome sistemice moderate la 8–24 ore după vaccinare, și până la o treime prezintă o ușoară roșeață sau sensibilitate la locul de vaccinării. Ținând cont de faptul că, în Statele Unite ale Americii și în multe țări, vaccinul este produs în ouă, persoanele cu hipersensibilitate adevărată la produsele din ouă ar trebui să fie desensibilizate sau să nu fie vaccinate. Vaccinul împotriva gripei porcine din 1976 a fost asociat cu o creștere a apariției sindromului Guillain-Barré; după anul 1976, nu au mai fost raportate, în general, astfel de cazuri. Posibile excepții au fost remarcate în sezoanele gripale din 1992-1993 și 1993-1994, când ar fi putut să fie un risc crescut al sindromului Guillain-Barré, mai mult de 1 caz la 1 milion de persoane vaccinate. Totuși, riscul global pentru sănătate al gripei este mai mare decât riscul potențial asociat vaccinării.

Este disponibil un vaccin cu virus viu atenuat, cu administrare intranazală (spray). Vaccinul este realizat prin rearanjarea dintre tulpinile de virusuri de tip A și B circulante în prezent și o tulpină atenuată, adaptată la rece. Vaccinul adaptat la rece este bine tolerat și are o eficacitate crescută (protecție peste 90%) la copii mici. Într-un studiu, acesta a obținut protecția împotriva unui virus circulant gripal care a deviat antigenic de la tulpina vaccinului. Vaccinul viu atenuat este aprobat pentru utilizarea la persoanele sănătoase, neînsărcinate, cu vârste cuprinse între 2 și 49 de ani.

În trecut, Serviciul de Sănătate Publică al Statelor Unite a recomandat vaccinarea gripală pentru anumite grupe ce prezintă risc mare de complicații gripale, datorită vârstei sau a bolilor de bază ori a persoanelor cu care intră în contact (Tabelul 13-2). Cu toate că aceste persoane vor continua să fie în atenția programelor de vaccinare, recomandările s-au extins în mod progresiv. În 2009-2010, a fost recomandată imunizarea copiilor cu vârste cuprinse între 6 luni și 18 ani. În 2010-2011, s-a propus vaccinarea întregii populații cu vârsta de peste 6 luni, inclusiv adulți. Această extindere a recomandărilor reflectă o recunoaștere crescută a factorilor de risc neapreciați anterior, incluzând obezitatea, afecțiunile postpartum, influențele rasiale sau etnice, dar și aprecierea că, pentru controlul gripei, este necesară o utilizare mărită a vaccinării. Vaccinurile inactivate pot fi administrate în siguranță la pacienții imunocompromiși. Vaccinarea împotriva gripei nu este asociată cu exacerbarea bolilor cronice ale sistemului nervos, precum scleroza multiplă. Vaccinul trebuie administrat la începutul toamnei, înainte de începerea epidemiilor și ar trebui utilizat anual pentru a menține imunitatea împotriva tulpinilor curente de virus gripal.

Cu toate că medicamentele antivirale asigură chimioprofilaxia împotriva gripei, utilizarea pentru acest scop a fost limitată din cauza îngrijorărilor privind tiparele actuale și dezvoltarea ulterioară a rezistenței. Chimioprofilaxia cu oseltamivir sau zanamivir are o eficiență de 84-89% împotriva gripei de tip A sau B (Tabelul 13-3). Chimioprofilaxia cu amantadină sau rimantadină nu mai este recomandată din cauza rezistenței crescute la aceste medicamente. În studiile inițiale cu virusuri sensibile, profilaxia cu amantadină sau rimantadină (100-200 mg/zi) a avut o eficiență de 70-100% împotriva gripei cu virus de tip A.

Chimioprofilaxia pentru persoanele sănătoase după expunerea în comunitate, în general, nu este recomandată, dar poate fi luată în calcul la persoanele care au un risc crescut de dezvoltare a complicațiilor și care au fost în contact apropiat cu o persoană cu gripă. Pe parcursul epidemiei, chimioprofilaxia antivirală poate fi administrată simultan cu un vaccin inactivat, deoarece medicamentele nu interferează cu răspunsul imun produs de vaccin. Totuși, administrarea concomitentă a

chimioprofilaxiei și a vaccinului viu atenuat poate interfera cu răspunsul imun la vaccin. Medicamentele antivirale ar trebui administrare la cel puțin după două săptămâni de la administrarea vaccinului viu atenuat și administrarea vaccinului viu trebuie făcută după cel puțin 48 de ore de la terminarea terapiei antivirale. Chimioprofilaxia poate fi luată în considerate și pentru a controla epidemiile nosocomiale de gripă. Pentru acest scop, profilaxia trebuie instituită prompt când este detectată activitatea gripală și continuată zilnic pe durata epidemiei.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 14

INFECȚII RESPIRATORII VIRALE COMUNE

Raphael Dolin

CONSIDERAȚII GENERALE

Afecțiunile respiratorii virale acute sunt printre cele mai frecvente boli umane, reprezentând jumătate sau chiar mai mult din totalul bolilor acute. Incidența bolii respiratorii acute în Statele Unite este de 3-5,6 cazuri per persoană pe an. Frecvențele sunt mai mari la copiii cu vârsta <1 an (6,1- 8,3 cazuri pe an) și rămân ridicate până la vârsta de 6 ani, când începe o scădere progresivă. Adulții au 3-4 cazuri per persoană pe an. Morbiditatea prin boli respiratorii acute reprezintă 30-50% din timpul de muncă pierdut la adulți și 60-80% din timpul pierdut de la școală la copii. Folosirea agenților antibacterieni pentru tratarea infecțiilor respiratorii virale reprezintă o sursă majoră de abuz al acestei categorii de medicamente.

S-a estimat că două treimi până la trei sferturi din cazurile de boli respiratorii acute sunt cauzate de virusuri. Mai mult de 200 de virusuri distincte antigenic din 10 genuri au fost raportate că determină boli respiratorii acute și este probabil ca în viitor să fie descriși agenți suplimentari. Marea majoritate a acestor infecții virale implică tractul respirator superior, dar se pot dezvolta și în tractul respirator inferior, în special la grupele de vârstă tinere, la vârstnici și în anumite zone epidemiologice.

Boala cauzată de virusurile respiratorii tradiționale a fost împărțită în multiple sindroame distincte, precum „răceala obișnuită", faringita, crupul (laringotraheobronșita), traheita, bronșiolita, bronșita și pneumonia. Fiecare din aceste categorii generale de boală are un anumit profil epidemiologic și clinic; de exemplu, crupul apare exclusiv la copiii foarte mici și are o evoluție clinică specifică. Anumite tipuri de boli respiratorii sunt mai probabil asociate cu anumite virusuri (ex. răceala cu rinovirusuri), în timp ce altele acoperă caracteristici epidemiologice de nișe (de ex. infecțiile cu adenovirus la recruții militari). Sindroamele asociate cel mai adesea cu infecțiile cu grupurile virale respiratorii principale sunt sintetizate în Tabelul 14-1. Cele mai multe virusuri respiratorii au clar potențial de a cauza mai mult decât un tip de boală respiratorie și la același pacient pot fi descoperite caracteristicile mai multor tipuri de afecțiuni. Mai mult, bolile clinice induse de aceste virusuri sunt rareori suficient de distinctive pentru a permite un diagnostic etiologic numai pe considerente clinice, deși zonele epidemiologice cresc probabilitatea implicării unui anumit grup de virusuri mai degrabă decât a altuia. În general, metodele de laborator trebuie să stea la baza stabilirii unui diagnostic viral specific.

Acest capitol analizează infecțiile virale cauzate de șase grupuri principale ale virusurilor respiratorii: rinovirusuri, coronavirusuri, virusurile sincițiale respiratorii, metapneumovirusuri, virusurile paragripale și adenovirusuri. Sunt discutate și epidemiile extraordinare de boli ale tractului respirator inferior asociate cu coronavirusurile (sindromul respirator acut sever, SARS) în 2002-2003. Virusurile gripale, care sunt o cauza majoră de deces și de morbiditate, sunt analizate în Cap 13.

INFECȚIILE CU RINOVIRUSURI

AGENTUL ETIOLOGIC

Rinovirusurile sunt membre ale familiei Picornaviridae, virusuri mici (15-30 nm), neîncapsulate, care conțin ARN monocatenar și care au fost împărțite în trei specii genetice: HRV-A, HRV-B și HRV-C. Spre deosebire de alți membri ai familiei picornavirusuri, precum enterovirusurile, rinovirusurile sunt labile în mediu acid și sunt aproape complet inactivate la pH ≤ 3. Rinovirusurile cresc preferențial la 33-34°C (temperatura pasajului nazal uman) mai degrabă decât la 37°C (temperatura tractului respirator inferior). Din 102 serotipuri recunoscute de rinovirusuri, 91 folosesc molecula de aderiune intercelulară 1 (ICAM- 1) ca receptor celular și constituie grupul receptor „major", 10 folosesc receptorul pentru lipoproteine cu densitate scăzută (LDLR) și constituie grupul receptor „minor", iar 1 utilizează factorul de accelerare a descompunerii.

TABELUL 14-1

BOLILE ASOCIATE CU VIRUSURILE RESPIRATORII

	FRECVENȚA SINDROAMELOR RESPIRATORII		
VIRUS	**CEL MAI FRECVENT**	**OCAZIONAL**	**RAR**
Rinovirusuri	Răceală obișnuită	Exacerbarea bronșitei cronice și astmului	Pneumonie la copii
Coronavirusuri[a]	Răceală obișnuită	Exacerbarea bronșitei cronice și astmului	Pneumonie și bronșiolită
Virusul sincițial respirator uman	Pneumonie și bronșiolită la copii mici	Răceală obișnuită la adulți	Pneumonie la vârstnici și pacienți imunosupresați
Virusurile paragripale	Crup și boala tractului respirator inferior la copii mici	Faringită și răceală	Traheobronșită la adulți; boala tractului respirator inferior la pacienți imunosupresați
Adenovirusuri	Răceală și faringită la copii	Epidemii de boală respiratorie acută la recruții militari[b]	Pneumonie la copii; boala tractului respirator inferior și diseminată la pacienți imunosupresați
Virusurile gripale A	Gripă[c]	Pneumonie și mortalitate în exces la pacienții cu risc crescut	Pneumonie la indivizi sănătoși
Virusurile gripale B	Gripă[c]	Rinită sau faringită singulară	Pneumonie
Enterovirusuri	Boli febrile nediferențiate acute[d]	Rinită sau faringită singulară	Pneumonie
Virusurile herpes simplex	Gingivostomatită la copii; faringoamigdalită la adulți	Traheită și pneumonie la pacienții imunocompromiși	Infecție diseminată la pacienți imunocompromiși
Metapneumovirusurile umane	Boala tractului respirator superior și inferior	Boala tractului respirator superior la adulți	Pneumonie la vârstnici și pacienți imunosupresați

[a] Coronavirusurile asociate SARS (SARS-CoV) au cauzat epidemii de pneumonie din noiembrie 2002 până în iulie 2003 (vezi textul).
[b] Serotipurile 4 și 7
[c] Febră, tuse, mialgie, stare de rău general
[d] Poate sau nu să aibă o componentă respiratorie.

EPIDEMIOLOGIE

Rinovirusurile sunt o cauză predominantă a răcelii și au fost detectate în până la 50% în bolile comune asemănătoare răcelii prin tehnicile de cultură tisulară și reacția de polimerizare în lanț (PCR). Ratele totale ale infecției cu rinovirusuri sunt mai mari în rândul nou-născuților și copiilor mici și scad odată cu creșterea vârstei. Infecțiile cu rinovirusuri apar de-a lungul anului, cu vârfuri sezoniere toamna devreme și primăvara în climatele temperate. Aceste infecții sunt cel mai adesea introduse în familii de copilul preșcolar sau școlar cu vârsta <6 ani. Din bolile inițiale în cazurile familiale, 25-70% sunt urmate de cazuri secundare, cu cele mai mari frecvențe de atac în rândul celor mai tinere rude de acasă. Frecvențele de atac cresc cu dimensiunea familiei.

Rinovirusurile par să se răspândească prin contact direct cu secrețiile infectate, de obicei picături respiratorii. În anumite studii pe voluntari, transmiterea a fost mai eficientă prin contactul mână-la-mână, cu autoinocularea consecutivă a mucoaselor conjunctivale sau nazale. Alte studii au demonstrat transmiterea prin particule de aerosoli mari sau mici. Virusul poate fi recuperat de pe suprafețe de plastic inoculate cu 1-3 ore anterior; această observație sugerează că suprafețele din mediu contribuie la transmitere. În studiile pe cupluri căsătorite în care niciunul din parteneri nu a avut anticorpi serici detectabili, transmiterea a fost asociată cu contact prelungit (≥122 ore) într-o perioadă de 7 zile. Transmiterea a fost rară cu excepția cazurilor în care (1) virusul a fost recuperat de pe mucoasa nazală și mâinile donatorului, (2) titruri de cel puțin 1000 $TCID_{50}$ de virus au fost prezente în spălăturile nazale de la donator și (3) donatorul a fost cel puțin moderat simptomatic cu „răceală". În ciuda observațiilor anecdotice, expunerea la temperaturi joase, oboseala și privarea de somn nu au fost asociate cu creșterea frecvenței bolilor induse de rinovirusuri la voluntari, deși anumite studii au sugerat că „stresul" definit psihologic poate contribui la dezvoltarea simptomelor.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Infecția cu rinovirusuri este răspândită la nivel mondial. Până în adolescență, aproape toți indivizii au anticorpi neutralizanți față de serotipuri multiple, deși prevalența unui anticorp împotriva oricărui serotip individual variază larg. Multe serotipuri circulă spontan și, în general, niciun serotip singular sau grup de serotipuri nu a fost mai prevalent decât celelalte.

PATOGENEZĂ

Rinovirusurile infectează celulele prin atașarea de receptorii celulari specifici; așa cum s-a menționat anterior, cele mai multe serotipuri se atașează de ICAM-1, în timp ce câteva utilizează LDLR. Despre histopatologia și patogeneza infecțiilor acute cu rinovirusuri la oameni sunt disponibile informații relativ limitate. Examinarea probelor de biopsie obținute în timpul bolilor induse experimental și natural indică faptul că mucoasa nazală este edematiată, deseori hiperemică și – în cursul bolii acute – este acoperită cu secreții mucoide. Există infiltrat ușor cu celule inflamatorii, ce includ neutrofile, limfocite, plasmocite și eozinofile. Glandele secretante de mucus din submucoasă apar hiperactive; cornetele nazale sunt umflate, stare ce poate conduce la obstrucția deschiderilor către cavitățile sinusale. Mai mulți mediatori – ex. bradikinina, lizilbradikinina, prostaglandinele, histamina, interleukinele 1ß, 6 și 8 și factorul de necroză tumorală α – au fost corelați cu dezvoltarea semnelor și simptomelor în răcelile induse de rinovirusuri.

Perioada de incubație pentru bolile produse de rinovirusuri este scurtă, în general 1-2 zile. Eliminarea virusului coincide cu debutul bolii sau poate începe la scurt timp înaintea dezvoltării simptomelor. Mecanismele imunității în infecția cu rinovirusuri nu sunt bine descifrate. În anumite studii, prezența anticorpului homotipic a fost asociată cu rate semnificativ reduse ale infecției consecutive și bolii, dar datele sunt contradictorii privind importanța relativă a anticorpilor serici și locali în protecția față de infecția cu rinovirusuri.

MANIFESTĂRI CLINICE

Cele mai comune manifestări clinice ale infecțiilor cu rinovirusuri sunt cele ale răcelii obișnuite. De obicei, boala începe cu rinoree și strănut însoțit de congestie nazală. Gâtul este inflamat, iar în unele cazuri durerea în gât este prima acuză. Semnele și simptomele sistemice, precum indispoziția și cefaleea, sunt ușoare sau absente, iar febra este neobișnuită. Boala durează în general 4-9 zile și dispare spontan, fără sechele. La copii, au fost raportate bronșita, bronșiolita și bronhopneumonia; cu toate acestea, se pare că rinovirusurile nu sunt cauza majoră a bolii tractului respirator inferior la copii. Rinovirusurile pot cauza exacerbări ale astmului și bolii pulmonare cronice la adulți. Marea majoritate a infecțiilor cu rinovirusuri dispar fără sechele, dar se pot dezvolta complicații corelate cu obstrucția trompelor lui Eustachio sau ostiumurilor sinusale, inclusiv otita medie sau sinuzita acută. La pacienții imunosupresați, în special la primitorii de transplante medulare, pneumonii severe și chiar fatale au fost asociate cu infecții cu rinovirusuri.

DIAGNOSTIC

Deși rinovirusurile sunt cea mai frecventă cauză recunoscută a răcelii, boli similare sunt determinate de o varietate de alte virusuri, iar un diagnostic etiologic viral specific nu poate fi pus numai pe considerente clinice. Mai mult, infecția cu rinovirusuri este diagnosticată prin izolarea virusului din spălături nazale sau secreții nazale în culturi tisulare. În practică, această procedură este rar realizată din cauza naturii autolimitante, benigne a bolii. În cele mai multe situații, detectarea ARN-ului rinovirusurilor prin PCR este mult mai sensibilă decât cultura tisulară; totuși, PCR pentru rinovirusuri este mai mult o procedură de cercetare. Date fiind numeroasele serotipuri de rinovirusuri, diagnosticul prin testele anticorpilor serici este acum impracticabil. De asemenea, analizele de laborator obișnuite, precum numărătoarea leucocitelor și viteza de sedimentare a hematiilor, nu sunt de ajutor.

TRATAMENT Infecțiile cu rinovirusuri

Deoarece infecțiile cu rinovirusuri sunt în general ușoare și autolimitate, de obicei, tratamentul nu este necesar. Terapia cu medicamente antihistaminice de primă generație și antiinflamatoare nesteroidiene poate fi benefică la pacienții cu simptome pronunțate, iar dacă obstrucția nazală este o problemă în mod special, poate fi adăugat un decongestionant oral. Reducerea activității este prudentă în situațiile de disconfort sau oboseală semnificative. Agenții antibacterieni trebuie folosiți doar în cazul dezvoltării complicațiilor bacteriene, precum otită medie sau sinuzită. Terapia antivirală specifică nu este disponibilă.

PREVENȚIE

Aplicarea intranazală a spray-urilor cu interferon a fost eficientă în profilaxia infecțiilor cu rinovirusuri, dar este, de asemenea, asociată cu iritarea locală a mucoasei nazale. Studiile privind prevenția infecției cu rinovirusuri prin blocarea ICAM-1 sau prin legarea medicamentului de porțiuni ale capsidei virale (pleconaril) au dat rezultate mixte. Au fost realizate vaccinuri experimentale pentru anumite serotipuri de rinovirusuri, dar utilitatea lor este pusă sub semnul întrebării, din cauza numărului mare de serotipuri și a incertitudinii privind mecanismele imunității. Spălarea riguroasă a mâinilor, decontaminarea mediului și protejarea contra autoinoculării pot ajuta la reducerea ratelor de transmisie a infecției.

INFECȚIILE CU CORONAVIRUSURI

AGENTUL ETIOLOGIC

Coronavirusurile sunt virusuri pleomorfe, cu ARN monocatenar, care măsoară 100-160 nm în diametru. Numele derivă din aspectul asemănător coroanei, produs de proiecțiile în formă de băț care decorează capsula virală. Coronavirusurile infectează o varietate mare de specii de animale și au fost împărțite în trei grupuri antigenice și genetice. Înaintea apariției coronavirusurilor asociate cu SARS (SARS-CoV), coronavirusurile recunoscute drept cauze ale infecției la oameni au fost împărțite în grupurile 1 și 2, care include tulpinile umane HcoV- 229E și, respectiv, HcoV-OC43. SRAS-CoV a fost inițial considerat că reprezenta un grup nou, dar în prezent este considerat un membru înrudit îndepărtat al grupului 2. Tulpinile SARS-CoV care au fost secvențiate au prezentat doar o minimă variație.

În general, coronavirusurile umane au fost dificil de cultivat *în vitro* și anumite tulpini cresc doar în culturi din organul traheal uman mai degrabă decât în cultura tisulară. SARS-CoV este o excepție a cărei creștere în celulele renale ale maimuței verzi africane (Vero E6) facilitează extraordinar studiul său.

EPIDEMIOLOGIE

În general, infecțiile cu coronavirusuri umane sunt prezente în întreaga lume. Studiile de seroprevalență a tulpinilor HcoV-229 E și HcoV-OC43 au demonstrat că anticorpii serici sunt dobândiți de timpuriu în viață și prevalența lor crește odată cu înaintarea în vârstă, astfel că >80% din populația adultă are anticorpi, măsurați prin testul imunoenzimatic ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Per total, infecțiile cu coronavirusuri reprezintă 10-35% din răceli, în funcție de sezon. Infecțiile cu coronavirusuri par să fie prevalente în special toamna târziu, iarna și primăvara devreme – timp în care infecțiile cu rinovirusuri sunt mai puțin frecvente.

O epidemie extraordinară de boală asociată cu coronavirusuri cunoscute drept SARS a avut loc în 2002-2003. Epidemia a început aparent în sudul Chinei și la final au rezultat 8096 de cazuri recunoscute în 28 de țări în Asia, Europa și America de Nord și de Sud; ~90% din cazuri au apărut în China și Hong Kong. Rezervorul natural de SARS-CoV a părut a fi liliacul cu potcoavă, iar focarul se poate să fi avut originea în contactul uman cu animale semidomestice infectate, cum ar fi civeta de palmier. În cele mai multe cazuri, totuși, infecția a fost transmisă de la om la om. Ratele de fatalitate a cazurilor au variat între focare, cu o cifră totală de ~9,5%. Boala a părut a fi cumva mai ușoară în cazurile din Statele Unite și a fost în mod clar mai puțin severă în rândul copiilor. Epidemia a încetat în 2003; în 2004, au fost detectate 17 cazuri, cele mai multe în situații asociate laboratoarelor, și în 2005-2009, nu a fost raportat niciun caz.

Mecanismele transmiterii SARS sunt incomplet înțelese. Grupuri de cazuri sugerează că răspândirea poate apărea prin aerosoli mari și mici și probabil și pe cale fecal-orală. Izbucnirea bolii într-un complex de apartamente mare din Hong Kong a sugerat că sursele de mediu, precum canalizarea și apa, pot de asemenea să joace un rol în transmitere. Anumiți indivizi bolnavi („super-diseminatori") au apărut a fi foarte contagioși și au fost capabili de transmiterea infecției la 10-40 de contacți, deși cele mai multe infecții s-au manifestat prin diseminare la 0-3 indivizi.

PATOGENEZĂ

Coronavirusurile care cauzează răceala comună (tulpinile HcoV- 229E și HcoV- OC43) infectează celulele epiteliale ciliate din nazofaringe prin receptorul aminopeptidic N (grupul 1) sau un receptor pentru acid sialic (grupul 2). Replicarea virală conduce la afectarea celulelor ciliate și inducerea chemokinelor și interleukinelor, cu simptome consecutive de răceală asemănătoare celor induse de rinovirusuri.

SARS-CoV infectează celulele tractului respirator prin intermediul receptorului pentru enzima de conversie a angiotensinei 2. Rezultatul este o boală sistemică în care virusul este detectat și în sânge, urină și (până la 2 luni) în scaun. Virusul persistă în tractul respirator timp de 2-3 săptămâni, iar titrul atinge vârful la ~10 zile după debutul bolii sistemice. Patologia pulmonară constă în formare de membrane hialine, descuamarea pneumocitelor în spațiile alveolare și un infiltrat interstițial alcătuit din limfocite și celule mononucleare. Celulele gigante sunt observate frecvent, iar particulele de coronavirus au fost detectate în pneumocitele tip II. În serurile pacienților cu SRAS au fost detectate niveluri crescute de citokine proinflamatorii și chemokine.

MANIFESTĂRI CLINICE

După o perioadă de incubație care, în general, durează 2-7 zile (interval 1-14 zile), SARS începe de obicei ca o boală sistemică marcată de debut cu febră, care este deseori însoțit de indispoziție, cefalee și mialgii și este urmat în 1-2 zile de tuse neproductivă și dispnee. Aproximativ 25% din pacienți au diaree. Radiografiile toracice pot prezenta o varietate de infiltrate, inclusiv zone neuniforme de condensare – mai frecvent în câmpurile pulmonare periferice și inferioare – sau infiltrate interstițiale, care pot progresa spre implicare difuză.

În cazurile severe, funcția respiratorie se poate agrava în timpul săptămânii a doua de boală și progresează spre sindrom clar de detresă respiratorie a adultului însoțit de disfuncție multiorganică. Factorii de risc pentru boala severă includ vârsta >50 de ani și comorbidități precum boala cardiovasculară, diabetul sau hepatita. La femeile însărcinate boala poate fi în mod particular severă, dar infecția cu SARS-CoV pare a fi mai ușoară la copii decât la adulți.

Manifestările clinice ale răcelii cauzate de coronavirusurile umane sunt similare celor ale bolii cauzate de rinovirusuri. În studii pe voluntari, perioada medie de incubație a

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

răcelii induse de coronavirusuri (3 zile) este ceva mai lungă decât cea a bolii cauzate de rinovirusuri, iar durata bolii este ceva mai scurtă (medie 6–7 zile). În câteva studii, cantitatea de secreții nazale a fost mai mare în cazul răcelii induse de coronavirusuri decât în cea indusă de rinovirusuri. Coronavirusurile, altele decât SARS-CoV, au fost identificate ocazional la nou-născuții cu pneumonie și la recruții militari cu boli ale tractului respirator inferior și au fost asociate cu agravarea bronșitei cronice. Două coronavirusuri noi, HCo-V-NL63 (grup 1) și HcoV- HKU1 (grup 2), au fost izolate de la pacienți spitalizați cu afecțiuni respiratorii acute. Rolul lor de cauză a bolilor respiratorii umane rămâne a fi determinat.

CONSTATĂRI DE LABORATOR ȘI DIAGNOSTIC

Anomaliile de laborator în SARS includ limfopenie, care este prezentă în ~50% din cazuri și care afectează mai mult celulele T CD4+, dar implică și celulele T CD8+ și celulele natural killer. Numărul total de leucocite este normal sau ușor scăzut, iar trombocitopenia se poate dezvolta pe măsură ce boala progresează. Au fost raportate niveluri serice crescute de aminotransferaze, creatininkinază și lactat dehidrogenază.

Un diagnostic rapid al infecției SARS-CoVpoate fi pus prin PCR revers-transcripție (RT-PCR) a probelor din tractul respirator și plasmă la începutul bolii și din urină și scaun mai târziu. SARS-CoV pot de asemenea fi cultivate din probe din tractul respirator prin inoculare în celule din culturi tisulare Vero E 6, la care în câteva zile este observat un efect citopatic. RT-PCR pare a fi mai sensibilă decât cultura tisulară, dar doar aproximativ o treime din cazuri sunt pozitive la PCR la prezentarea inițială. Anticorpii serici pot fi detectați prin ELISA sau imunofluorescență, iar aproape toți pacienții dezvoltă anticorpi serici detectabili în următoarele 28 de zile după debutul bolii.

Diagnosticul de laborator al răcelii induse de coronavirusuri este rareori necesar. Coronavirusurile care cauzează aceste boli sunt frecvent dificil de cultivat *in vitro*, dar pot fi detectate în probe clinice prin ELISA sau imunofluorescență sau prin RT-PCR pentru ARN-ul viral. Aceste proceduri de cercetare pot fi folosite pentru detectarea coronavirusurilor în cazuri clinice neobișnuite.

TRATAMENT **Infecțiile cu coronavirusuri**

Nu există terapie specifică de eficiență stabilită pentru SARS. Deși ribavirina a fost frecvent folosită, are activitate scăzută sau absentă împotriva SARS-CoV *in vitro* și nu a fost demonstrat niciun efect benefic în evoluția bolii. Din cauza sugestiilor că imunopatologia poate contribui la boală, glucocorticoizii au fost de asemenea larg folosiți, dar beneficiul lor, dacă există, este de asemenea nestabilit. Pilonul terapiei rămâne terapia de susținere a funcțiilor pulmonare și a altor sisteme.

Abordarea tratamentului răcelilor comune cauzate de coronavirusuri este similară celei discutate anterior pentru bolile induse de rinovirusuri.

PREVENȚIE

Recunoașterea SARS a condus la mobilizarea la nivel mondial a resurselor de sănătate publică pentru aplicarea practicilor de control al infecției pentru a stăpâni boala. A fost stabilită definiția cazurilor, au fost propuși consilieri de călătorie și, în anumite locuri, s-a impus carantină. În momentul acestei scrieri, niciun caz suplimentar de SARS nu a mai fost raportat din 2004. Totuși, rămâne necunoscut faptul dacă dispariția cazurilor este un rezultat al măsurilor de control, dacă este parte a unui tipar epidemiologic sezonier sau neexplicat de SARS ori când și dacă SARS poate reapărea. CDC al SUA și Organizația Mondială a Sănătății mențin recomandările pentru supravegherea și evaluarea cazurilor potențiale de SARS (*www.cdc.gov/ncidod/sars/*). Transmiterea frecventă a bolii la personalul sanitar face obligatorie utilizarea de către instituțiile de asistență medicală a unor practici stricte de control al infecției pentru prevenirea transmisiei aeriene, prin picături și contact de la orice caz suspect de SARS. Personalul sanitar care intră în zone în care pot fi prezenți pacienți cu SARS trebuie să folosească halate, mănuși și echipamente de protecție a ochilor și respirației (ex. piesă facială de filtrare respiratorie N95 certificată de Institutul Național pentru Siguranță și Sănătate în Muncă).

Vaccinurile au fost dezvoltate împotriva mai multor coronavirusuri animale, dar nu împotriva coronavirusurilor umane cunoscute. Apariția SARS-CoV a stimulat interesul pentru dezvoltarea vaccinurilor împotriva unor asemenea agenți.

INFECȚIILE CU VIRUSUL SINCIȚIAL RESPIRATOR UMAN

AGENTUL ETIOLOGIC

Virusul sincițial respirator uman (VSRU, în engleză HRSV) este un membru al familiei Paramyxoviridae (genul *Pneumovirus*). Un virus capsulat cu diametru de ~150-350 nm, VSRU este numit așa din cauză că replicarea sa *in vitro* conduce la fuziunea cu celulele învecinate într-un sincițiu mare multinucleat. Genomul ARN monocatenar codifică 11 proteine specifice virusului. ARN-ul viral este conținut într-o nucleocapsidă elicoidală înconjurată de o anvelopă lipidică ce poartă două glicoproteine: proteina G, prin care virusul se atașează la celule, și proteina F (fuziune), care facilitează intrarea virusului în celulă prin

fuziunea membranei gazdei cu cea virală. VSRU este considerat a fi un singur tip antigenic, dar cu două subgrupuri distincte (A și B) și multiple subtipuri în fiecare subgrup. Diversitatea antigenică este reflectată de diferențele din proteina G, în timp ce proteina F este puternic conservată. Ambele grupuri antigenice pot circula simultan în epidemii, deși există tipic tipare alternative în care un subgrup predomină perioade de 1-2 ani.

EPIDEMIOLOGIE

VSRU este un patogen respirator major la copiii mici și cauza cea mai importantă de afecțiune a căilor respiratorii inferioare la nou-născuți. Infecția cu VSRU este observată în întreaga lume în epidemii anuale care apar toamna târziu, iarna sau primăvara și durează până la 5 luni. Ratele bolii sunt cele mai mari în rândul nou-născuților de 1- 6 luni, cu un vârf la vârsta de 2-3 luni. Ratele de atac în rândul nou-născuților și copiilor susceptibili sunt extraordinar de mari, apropiindu-se de 100% în instituții precum centre de zi unde sunt prezenți un număr mare de copii susceptibili. Până la vârsta de 2 ani, teoretic, toți copiii vor fi fost infectați cu VSRU. Acesta reprezintă cauza a 20-25% din internările în spital ale nou-născuților și copiilor mici pentru pneumonie și până la 75% din cazurile de bronșiolite la această grupă de vârstă. S-a estimat că mai mult de jumătate din nou-născuții care prezintă risc vor deveni infectați în cursul unei epidemii de VSRU.

La copiii mai mari și la adulți, reinfectarea cu VSRU este frecventă, dar boala este mai ușoară decât în prima copilărie. Afecțiunea cel mai frecvent asociată cu infecția VSRU la adulți este un sindrom asemănător răcelii obișnuite. Boala severă a tractului respirator inferior cu pneumonită poate apărea la vârstnici (deseori instituționalizați) și la pacienții cu tulburări sau tratament ce compromit imunitatea, inclusiv primitorii de transplant de celule stem și organe solide. VSRU este de asemenea un patogen nosocomial important în timpul unei epidemii, poate infecta pacienții pediatrici și până la 25-50% din personalul secțiilor de pediatrie. Răspândirea intrafamilială a VSRU este eficientă; până la 40% din rude pot deveni infectate atunci când virusul este introdus la domiciliul familiei.

VSRU este transmis în primul rând prin contact apropiat cu degetele sau obiectele contaminate și prin autoinoculare a conjunctivei și mucoasei nazale anterioare. Virusul poate fi de asemenea răspândit prin aerosoli de dimensiuni mari produși de tuse sau strănut, dar este ineficient răspândit de particule fine de aerosoli. Perioada de incubație este de ~4-6 zile, iar eliminarea virală poate dura ≥ 2 săptămâni la copii și perioade mai scurte la adulți. La pacienții imunosupresați, eliminarea poate continua câteva săptămâni.

PATOGENEZĂ

Se cunosc puține despre histopatologia infecției minore cu VSRU. Bronșiolita severă sau pneumonia este caracterizată de necroza epiteliului bronșiolar și infiltrat peribronșiolar cu limfocite și celule mononucleare. Pot fi găsite și îngroșare interalveolară și umplerea spațiilor alveolare cu lichid. Corelațiile dintre imunitatea protectoare și VSRU sunt incomplet înțelese. Deoarece reinfecția apare frecvent și este deseori asociată cu boala, imunitatea, care se dezvoltă după episoade singulare de infecție, în mod clar nu este completă sau de lungă durată. În orice caz, efectul cumulativ al reinfecțiilor multiple este de a tempera boala consecutivă și de a oferi câteva măsuri temporare de protecție împotriva infecției. Studii privind boala indusă experimental la voluntari sănătoși indică faptul că prezența anticorpilor nazali neutralizanți IgA se corelează mai strâns cu protecția decât prezența anticorpilor serici. Studiile la nou-născuți, sugerează totuși că anticorpii dobândiți matern oferă o anumită protecție față de boala tractului respirator inferior, deși boala poate fi severă chiar la nou-născuții care au niveluri moderate de anticorpi serici proveniți de la mamă. Boala relativ severă observată la pacienții imunosupresați și modelele animale experimentale indică faptul că imunitatea mediată celular este un mecanism important de apărare a gazdei împotriva VSRU. Dovezile sugerează că celulele T citotoxice restricționate de clasa I de histocompatibilitate majoră pot fi deosebit de importante în această privință.

MANIFESTĂRI CLINICE

Infecția cu VSRU conduce la un spectru larg de boli respiratorii. La nou-născuți, 25-40% din infecții se manifestă prin implicarea tractului respirator inferior, inclusiv pneumonie, bronșiolită și traheobronșită. La această grupă de vârstă, boala începe cel mai frecvent cu rinoree, febră joasă și simptome sistemice ușoare, deseori însoțite de tuse și wheezing. Cei mai mulți pacienți își revin gradual în 1-2 săptămâni. În boala mai severă, apar tahipnee și dispnee, iar în cele din urmă pot rezulta hipoxie francă, cianoză și apnee. Examinarea fizică poate indica wheezing difuz, ronhusuri și raluri. Radiografia toracică indică hiperexpansiune, îngroșare peribronșică și infiltrate variabile de la infiltrate interstițiale difuze la condensare segmentară sau lobară. Boala poate fi în mod particular severă la copiii născuți prematur și la cei cu boli cardiace congenitale, displazie bronhopulmonară, sindrom nefrotic sau imunosupresie. Un studiu a documentat o rată de mortalitate de 37% în rândul nou-născuților cu pneumonie VSRU și afecțiune cardiacă congenitală.

La adulți, cele mai frecvente simptome de infecție cu VSRU sunt cele ale răcelii, cu rinoree, gât inflamat și tuse. Boala este ocazional asociată cu simptome sistemice moderate precum indispoziție, cefalee și febră. S-a raportat că VSRU a cauzat și boala tractului respirator inferior cu febră la adulți, inclusiv pneumonie severă la vârstnici – în special la rezidenții din azile, în rândul cărora impactul poate rivaliza cu cel al gripei. Pneumonia cu VSRU poate fi o cauză semnificativă de morbiditate și deces în rândul pacienților

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

care suportă transplant de celule stem și de organe solide, la care s-a raportat o rată de fatalitate a cazurilor de 20-80%. Sinuzita, otita medie și agravarea BPOC au fost, de asemenea, asociate cu infecția cu VSRU.

CONSTATĂRI DE LABORATOR ȘI DIAGNOSTIC

Diagnosticul infecției cu VSRU poate fi suspectat pe baza cazuisticii sugestive din punct de vedere epidemiologic – care este boală severă în rândul nou-născuților în timpul unei epidemii de VSRU în comunitate. Infecțiile la copiii mai mari și la adulți nu pot fi diferențiate cu certitudine de cele cauzate de alte virusuri respiratorii. Diagnosticul specific este stabilit prin detectarea VSRU în secrețiile respiratorii, precum sputa, exsudatele faringiene sau spălăturile nazofaringiane. Virusul poate fi izolat în cultură tisulară, dar această metodă a fost în mare măsură înlocuită de tehnicile de diagnostic viral rapid constând în imunofluorescență sau ELISA din spălături nazofaringiene, aspirate și (mai puțin satisfăcătoare) exsudate nazofaringiene. În cazul probelor de la copii, aceste tehnici au sensibilitate și specificitate de 80-95%; acestea sunt într-un fel mai puțin sensibile în cazul probelor de la adulți. Tehnicile de detecție RT-PCR au indicat rate și mai mari de sensibilitate și specificitate, mai ales la adulți. Diagnosticul serologic poate fi realizat prin comparația probelor serice din faza acută și de convalescență prin ELISA sau prin testele de neutralizare sau fixare a complementului. Aceste teste pot fi folositoare la copiii mai mari și adulți, dar sunt mai puțin sensibile la copiii cu vârsta <4 luni.

TRATAMENT Infecțiile cu virus sincițial respirator uman

Tratamentul infecțiilor cu VSRU ale tractului respirator superior urmărește în primul rând reducerea simptomelor și este similar celui pentru alte infecții virale ale tractului respirator superior. Pentru infecțiile tractului respirator inferior, terapia respiratorie, inclusiv hidratarea, aspirarea secrețiilor și administrarea oxigenului umidificat și agenților antibronhospastici, este administrată la nevoie. În hipoxia severă, pot fi necesare intubarea și ventilația asistată. Studiile pe nou-născuți cu infecție VSRU cărora li s-a administratat ribavirină sub formă de aerosoli, un nucleozid analog activ *in vitro* împotriva VSRU, a demonstrat un efect benefic modest asupra resorbției bolii tractului respirator inferior, inclusiv reducerea anomaliilor gazelor sangvine, în anumite studii. Academia Americană de Pediatrie recomandă că tratamentul cu ribavirină aerosoli „poate fi luat în considerare" la nou-născuții grav bolnavi sau care prezintă risc crescut pentru complicații ale infecției cu VSRU; sunt incluși nou-născuții prematur și cei cu displazie bronhopulmonară, boală cardiacă congenitală sau imunosupresie. Eficacitatea ribavirinei împotriva pneumoniei cu VSRU la copiii mai mari și la adulți, inclusiv la cei cu imunosupresie, nu a fost stabilită. Nu s-a înregistrat niciun beneficiu în tratamentul pneumoniei cu VSRU cu imunoglobuline standard, imunoglobuline cu titruri mari de anticorpi anti-VSRU (RSVIg), care nu mai sunt disponibile acum sau anticorpi monoclonali himerici umani-murini tip IgG anti-VSRU (palivizumab). Terapia combinată cu ribavarină aerosoli și palivizumab este evaluată la pacienții imunosupresați cu pneumonie cu VSRU.

PREVENȚIE

Administrarea lunară de RSVIg (acum indisponibil) sau palivizumab a fost aprobată ca profilaxie împotriva VSRU pentru copiii cu vârsta < 2 ani care au displazie bronho-pulmonară sau boală cardiacă cianotică sau născuți prematur. Există un interes considerabil în dezvoltarea vaccinurilor împotriva VSRU. Vaccinurile cu virus total inactivat au fost ineficiente; într-un studiu, acestea chiar au potențat boala la nou-născuți. Alte abordări includ imunizarea cu glicoproteine de suprafață F și G a VSRU sau generația vaccinurilor cu virus viu atenuat, stabil. În instituții ca secțiile pediatrice, unde rata transmiterii este mare, metodele de barieră pentru protecția mâinilor și conjunctivelor pot fi utile pentru reducerea răspândirii virusului.

INFECȚIILE CU METAPNEUMOVIRUS UMAN

AGENTUL ETIOLOGIC

Metapneumovirusul uman (MPVU, în engleză HMPV) este un patogen respirator viral care a fost atribuit familiei Paramyxoviridae (genul *Metapneumovirus)*. Morfologia și organizarea genomică sunt similare celor ale metapneumovirusurilor aviare, care sunt recunoscute ca patogeni respiratori la curcani. Particulele MPVU pot fi sferice, filamentoase sau pleomorfe și măsoară 150-600 nm în diametru. Particulele conțin proiecții de 15 nm la suprafață, similare ca aspect celor de la alte Paramyxoviridae. Genomul ARN monocatenar codifică nouă proteine care, cu excepția absenței proteinelor nestructurale, corespund în general celor ale VSRU. MPVU este doar de un singur tip antigenic; au fost descrise două genotipuri strâns corelate (A și B), patru subgrupuri și două subordine.

EPIDEMIOLOGIE

Infecțiile cu MPVU sunt distribuite pe întreg globul, sunt mai frecvente în timpul iernii și apar devreme în viață, astfel că anticorpii serici antivirali sunt prezenți la aproape toți copiii până la vârsta de 5 ani. Infecțiile cu MPVU au fost detectate la grupuri de vârstă mai mare, inclusiv la

adulții vârstnici și deopotrivă la gazdele imunocompetente și imunosupresate. Acest virus reprezintă 1-5% din cauzele infecțiilor tractului respirator superior din copilărie și 10-15% din cele ale bolilor tractului respirator ce necesită spitalizarea copilului. În plus, MPVU cauzează 2-4% din bolile respiratorii acute la adulți și pacienți vârstnici în ambulatoriu. MPVU a fost detectat în puține cazuri de SARS, dar rolul său (dacă există) în aceste boli nu a fost stabilit.

MANIFESTĂRI CLINICE

Spectrul bolilor clinice asociate cu MPVU este similar celui din cazul VSRU și include deopotrivă bolile tractului respirator superior și inferior, precum bronșiolita, crupul și pneumonia. Reinfecția cu MPVU este comună în rândul copiilor mai mari și adulților și are manifestări care variază de la infecții subclinice la sindromul răcelii și ocazional pneumonie, care este observată în primul rând la pacienții vârstnici și la cei cu boli cardiovasculare. Infecțiile grave cu MPVU apar la pacienții imunocompromiși, inclusiv la cei cu neoplazie și transplant de celule stem hematopoietice.

DIAGNOSTIC

MPVU poate fi detectat în aspiratele nazale și secrețiile respiratorii prin imunofluorescență, PCR sau prin creșterea în culturi tisulare renale ale maimuțelor rhesus (LLC-MK2). Un diagnostic serologic poate fi stabilit prin ELISA, care folosește ca sursă de antigen lizatele de cultură de țesut infectat cu MPVU.

TRATAMENT **Infecțiile cu metapneumovirus uman**

Tratamentul pentru infecțiile cu MPVU este în primul rând de susținere și simptomatic. Ribavirina este activă împotriva MPVU *in vitro*, dar eficacitatea *in vivo* este necunoscută.

PREVENȚIE

Vaccinurile împotriva MPVU sunt în stadii incipiente de dezvoltare.

INFECȚIILE CU VIRUSURI PARAGRIPALE

AGENTUL ETIOLOGIC

Virusurile paragripale aparțin familiei Paramixoviridae (genurile *Respirovirus* și *Rubulavirus*). Au 150-200 nm în diametru, sunt capsulate și conțin un genom ARN monocatenar. Anvelopa este acoperită cu două glicoproteine: una posedă deopotrivă activitate de hemaglutinină și neuraminidază, iar cealaltă activitate de fuziune. Genomul ARN viral este închis într-o nucleocapsidă elicoidală și codifică șase proteine structurale și mai multe proteine accesorii. Toate cele cinci serotipuri de virus paragripal (1, 2, 3, 4A și 4 B) împart anumite antigene cu alte membrane ale familiei Paramixoviridae, inclusiv virusul urlian și virusul bolii Newcastle.

EPIDEMIOLOGIE

Virusurile paragripale sunt distribuite în întreaga lume; infecția cu serotipurile 4A și 4B a fost raportată mai puțin răspândită, probabil din cauză că aceste tipuri sunt mult mai dificil de crescut pe culturi tisulare decât celelalte trei. Infecția este dobândită devreme în copilărie; până la vârsta de 5 ani, cei mai mulți copii au anticorpi la serotipurile 1, 2 și 3. Tipurile 1 și 2 cauzează epidemii în timpul toamnei, deseori apărând într-un tipar alternativ anual. Infecția de tip 3 a fost detectată în timpul tuturor anotimpurilor anului, dar epidemiile au apărut anual, primăvara.

Contribuția infecțiilor paragripale la boala respiratorie variază deopotrivă cu localizarea și anul. În studiile realizate în Statele Unite, infecțiile cu virus paragripal au reprezentat 4,3-22% din bolile respiratorii la copii. La adulți, infecțiile paragripale sunt în general ușoare și reprezintă <10% din bolile respiratorii. Importanța majoră a virusurilor paragripale constă în faptul că sunt o cauză de afecțiune respiratorie la copiii mici, pe locul doi după VSRU. Virusul paragripal tip 1 este cauza cea mai frecventă de crup (laringotraheobronșită) la copii, în timp ce serotipul 2 cauzează boală similară, dar în general mai puțin severă. Tipul 3 este o cauză importantă de bronșiolită și pneumonie la nou-născuți, în timp ce bolile asociate cu tipurile 4A și 4B au fost în general ușoare. Spre deosebire de tipurile 1 și 2, tipul 3 cauzează frecvent boală în prima lună de viață, când anticorpii materni dobândiți pasiv sunt încă prezenți. Virusurile paragripale sunt răspândite prin secrețiile respiratorii infectate, în primul rând prin contactul interuman și/sau prin picături mari. Perioada de incubație a variat de la 3 la 6 zile în infecțiile experimentale, dar poate fi ceva mai scurtă în bolile care apar natural la copii.

PATOGENEZĂ

Imunitatea la virusurile paragripale este incomplet înțeleasă, dar dovezile sugerează că imunitatea la infecțiile cu serotip 1 și 2 este mediată de anticorpii IgA locali din tractul respirator. Anticorpii serici neutralizanți dobândiți pasiv conferă, de asemenea, protecție împotriva infecției cu tipul 1, 2 și (într-un grad mai mic) 3. Studii pe modele animale experimentale și pacienți imunosuprimați sugerează că imunitatea mediată de celulele T poate fi, de asemenea, importantă în infecțiile cu virusuri paragripale.

MANIFESTĂRI CLINICE

Infecțiile cu virus paragripal apar mai frecvent la copii, la care infecția inițială cu serotipul 1, 2 sau 3 este asociată

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

cu boală febrilă acută în 50-80% din cazuri. Copiii pot prezenta coriză, inflamația gâtului, răguşeală şi tuse care poate sau nu să fie cruposă. În crupul sever, febra persistă cu agravarea corizei şi inflamației gâtului. O tuse alarmantă sau lătrătoare poate progresa spre stridor. Cei mai mulți copii își revin după una-două zile, deşi apar ocazional obstrucția progresivă a căilor respiratorii şi hipoxia. Dacă se dezvoltă bronşiolită sau pneumonie, poate apărea tuse progresivă însoțită de wheezing, tahipnee şi retracții intercostale. În aceste cazuri, producția de spută creşte modest. Examinarea fizică indică secreții nazofaringiene şi inflamație orofaringiană, împreună cu ronhusuri, wheezing sau zgomote respiratorii aspre. Radiografiile toracice pot prezenta sechestrarea aerului şi, ocazional, infiltrate interstițiale.

La copiii mai mari şi la adulți, infecțiile paragripale tind să fie uşoare, prezentându-se mai frecvent ca răceală sau ca disfonie, cu sau fără tuse. Implicarea tractului respirator inferior la copiii mari şi la adulți este neobişnuită, dar au fost raportate traheobronşite la adulți. Infecția severă, prelungită şi chiar fatală a fost raportată la copiii şi la adulții cu imunosupresie severă, inclusiv la primitorii de transplant de celule stem hematopoietice şi organe solide.

CONSTATĂRILE DE LABORATOR ŞI DIAGNOSTIC

Sindroamele clinice cauzate de virusurile paragripale (cu excepția posibilă a crupului la copiii mici) nu sunt suficient de distincte pentru a fi diagnosticate doar pe bază clinică. Un diagnostic specific este stabilit prin detectarea virusului în secrețiile tractului respirator, exsudate faringiene sau spălături nazofaringiene. Creşterea virală în culturile tisulare este detectată fie prin hemaglutinare, fie prin efect citopatic. Diagnosticul viral rapid poate fi pus prin identificarea antigenilor paragripali în celulele exfoliate din tractul respirator cu imunofluorescență sau ELISA, deşi aceste tehnici par a fi mai puțin sensibile decât cultura tisulară. Au fost dezvoltate şi testele PCR puternic specifice şi sensibile. Diagnosticul serologic poate fi stabilit prin inhibarea hemaglutinării, fixarea complementului sau testele de neutralizare ale probelor din fazele acută şi de convalescență. Totuşi, din moment ce apar răspunsuri heterotipice frecvente în rândul serotipurilor paragripale, serotipul care cauzează boala deseori nu poate fi identificat doar prin tehnici serologice.

Epiglotita acută cauzată de *Haemophilus influenzae* tip b trebuie diferențiată de crupul viral. Virusul gripal A este de asemenea o cauză comună a crupului în timpul perioadelor epidemice.

TRATAMENT **Infecțiile cu virusuri paragripale**

În cazul afecțiunilor tractului respirator superior, simptomele pot fi tratate aşa cum s-a discutat la alte afecțiuni virale ale tractului respirator. În cazul în care se dezvoltă complicații precum sinuzită, otită sau bronşită bacteriană suprapusă, trebuie administrate antibioticele antibacteriene corespunzătoare. Cazurile uşoare de crup trebuie tratate cu odihnă la pat şi aer umed generat de vaporizatoare. Cazurile mai severe necesită spitalizare şi observare atentă a dezvoltării detresei respiratorii. Dacă apare detresă respiratorie acută, sunt de obicei administrate oxigen umidificat şi epinefrină racemică intermitent. Glucocorticoizii administrați in aerosoli sau sistemic sunt benefici; ultimii au chiar un efect mai profund. Nu este disponibilă nicio terapie antivirală, deşi ribavirina este activă împotriva virusurilor paragripale *in vitro* şi raportări anecdotice descriu utilizarea sa, în special la pacienții imunosupresați.

PREVENȚIE

Vaccinurile împotriva virusurilor paragripale sunt în curs de dezvoltare.

INFECȚIILE CU ADENOVIRUSURI

AGENTUL ETIOLOGIC

Adenovirusurile sunt un complex de virusuri ADN care măsoară 70-80 nm în diametru. Adenovirusurile umane aparțin genului *Mastadenovirus*, care include 51 de serotipuri. Adenovirusurile au morfologie caracteristică ce constă în înveliş icosaedru compus din fețele a 20 de triunghiuri echilaterale şi 12 vârfuri. Învelişul proteic (capsida) constă în unități hexagonale cu determinanți antigenici specifici grupului şi specifici tipului şi subunități pentagonale la fiecare vârf care conține antigenii specifici de grup. O fibră cu mâner la capăt proiectează de la fiecare pentagon; această fibră conține antigeni specifici tipului şi anumiți antigeni specifici grupului. Adenovirusurile umane au fost împărțite în şase grupuri (de la A la F) pe baza omologiei genomului ADN şi a altor proprietăți. Genomul adenovirusului este ADN dublu catenar liniar care codifică polipeptide structurale şi nestructurale. Ciclul replicativ al adenovirusurilor poate conduce fie la infecția litică a celulelor, fie la stabilirea unei infecții latente (în primul rând implicând celulele limfoide). Anumite tipuri adenovirale pot induce transformarea oncogenică, iar formarea tumorilor a fost observată la rozătoare; totuşi, în ciuda investigațiilor intensive, adenovirusurile nu au fost asociate cu tumori la oameni.

EPIDEMIOLOGIE

Infecțiile cu adenovirusuri afectează cel mai frecvent nou-născuții şi copiii. Infecțiile apar pe parcursul întregului an, dar cel mai frecvent din toamnă până în primăvară. Adenovirusurile reprezintă ~10% din infecțiile respiratorii acute la copii, dar <2% din bolile respiratorii ale adulților

civili. Aproape 100% din adulți au anticorpi serici la multiple serotipuri – o constatare care indică faptul că infecția este comună în copilărie. Tipurile 1, 2, 3 și 5 sunt cele mai obișnuite tulpini de la copii. Anumite serotipuri de adenovirus – în particular 4 și 7, dar de asemenea 3, 14 și 21 – sunt asociate cu epidemii de boală respiratorie acută la recruții militari iarna și primăvara. Infecția cu adenovirus poate fi transmisă prin inhalarea virusului aerosolizat, prin inocularea cu virus în sacii conjunctivali și probabil și pe cale fecal-oral. Anticorpii specifici tipului se dezvoltă în general după infecție și sunt asociați cu protecția, deși incompletă, împotriva infecției cu același serotip.

MANIFESTĂRI CLINICE

La copii, adenovirusurile cauzează o varietate de sindroame clinice. Cel mai comun este o infecție acută a tractului respirator superior, cu rinită accentuată. Ocazional, se dezvoltă și boala tractului respirator inferior, inclusiv bronșiolită și pneumonie. Adenovirusurile, în special tipurile 3 și 7, cauzează febră faringoconjunctivală, o boală febrilă acută caracteristică la copii, ce apare sub formă de epidemii, mai des în taberele de vară. Sindromul este marcat de conjunctivită bilaterală în care conjunctiva bulbară și palpebrală au aspect granular. Febra joasă este prezentă frecvent în primele 3-5 zile și se dezvoltă rinită, inflamația gâtului și adenopatie cervicală. Boala durează în general 1-2 săptămâni și dispare spontan. Și faringitele febrile fără conjunctivită au fost asociate cu infecția cu adenovirus. Adenovirusurile au fost izolate din cazurile de tuse convulsivă cu sau fără *Bordetella pertussis*; semnificația adenovirusului în această boală este necunoscută.

La adulți, afecțiunea cea mai frecvent raportată a fost boala respiratorie acută cauzată de tipurile 4 și 7 de adenovirus la recruții militari. Boala este marcată de o inflamație accentuată a gâtului și debut gradual al febrei, care deseori atinge 39°C în a doua sau a treia zi de boală. Tusea este aproape întotdeauna prezentă, iar coriza și limfadenopatia regională sunt observate frecvent. Examinarea fizică poate indica edem faringian, inflamație și mărirea amigdalelor, cu exsudat redus sau absent. Dacă s-a dezvoltat pneumonia, auscultația și radiografia toracică pot indica zone de infiltrate neuniforme.

Adenovirusurile au fost asociate cu un număr de boli ale tractului non-respirator, inclusiv boala diareică acută, cauzată de tipurile 40 și 41 la copiii mici, și cistită hemoragică determinată de tipurile 11 și 21. Cheratoconjunctivitele epidemice, cauzate cel mai frecvent de tipurile 8, 19 și 37, au fost asociate cu sursele cele mai comune de contaminare, precum soluțiile oftalmice și rolele de șervețele. Adenovirusurile au fost implicate și în boala diseminată și pneumonia la pacienții imunosupresați, inclusiv primitorii de transplanturi de organe solide sau celule stem hematopoietice. La primitorii de transplanturi de celule stem hematopoietice, infecțiile cu adenovirusuri s-au manifestat ca pneumonie, hepatită, nefrită, colită, encefalită și cistită hemoragică. La primitorii de transplanturi de organe solide, infecția cu adenovirus poate implica organul transplantat (hepatita în cazul transplantului hepatic, nefrita în cazul transplantului renal), dar poate disemina și spre alte organe. La pacienții cu SIDA, au fost izolate serotipuri de adenovirus în număr mare și intermediar, de obicei în cazuri cu număr mic de celule T CD4+, dar deseori izolarea lor nu a fost corelată în mod clar cu manifestările bolii. Acizii nucleici adenovirali au fost detectați în celulele miocardice de la pacienții cu miocardiopatii „idiopatice", iar adenovirusurile au fost sugerate ca agenți cauzali în anumite cazuri.

CONSTATĂRI DE LABORATOR ȘI DIAGNOSTIC

Infecția adenovirală trebuie suspectată în cazurile epidemiologice de boală respiratorie acută la recruții militari și în anumite sindroame clinice (precum febra faringoconjunctivală sau cheratoconjunctivita epidemică) în care apar epidemii ale bolilor caracteristice. În cele mai multe cazuri, totuși, bolile cauzate de infecția cu adenovirus nu poate fi diferențiată de cea cauzată de un număr de alți agenți respiratori virali și *Mycoplasma pneumoniae*. Un diagnostic definitiv de infecție adenovirală este stabilit prin detectarea virusului în cultura tisulară (evidențiată de modificările citopatice) și prin identificarea specifică cu imunofluorescență sau alte tehnici imunologice. Diagnosticul viral rapid poate fi stabilit prin imunofluorescență sau ELISA din aspiratul nazofaringian, secrețiile conjunctivale sau respiratorii, urină sau scaun. Testul PCR, puternic sensibil și specific, și hibridizarea acidului nucleic sunt, de asemenea, disponibile. Tipurile adenovirale 40 și 41, care au fost asociate cu boala diareică la copii, necesită celule speciale din culturi tisulare pentru izolare, iar aceste serotipuri sunt cel mai frecvent detectate prin ELISA direct din scaun. Creșterea nivelului de anticorpi serici poate fi demonstrată prin fixarea complementului sau prin testele de neutralizare, ELISA, testul radioimun sau (pentru acele adenovirusuri care hemaglutinează eritrocitele) testele de inhibare a hemaglutinării.

TRATAMENT **Infecția cu adenovirusuri**

În cazul infecțiilor cu adenovirus, sunt disponibile doar tratamentul simptomatic și terapia de susținere; deocamdată, nu a fost demonstrată o terapie antivirală utilă din punct de vedere clinic. Ribavirina și cidofovirul sunt active *in vitro* împotriva anumitor adenovirusuri. Studii retrospective și anecdotice descriu folosirea acestor agenți în infecții adenovirale diseminate, dar datele despre eficacitatea definitivă din studii controlate nu sunt disponibile.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

PREVENȚIE

Vaccinurile vii au fost dezvoltate împotriva tipurilor adenovirale 4 și 7 și au fost folosite pentru controlul bolii în rândul recruților militari. Aceste vaccinuri constau din virus viu, neatenuat, administrat în capsule enterosolubile. Infecția tractului gastrointestinal cu tipurile 4 și 7 nu cauzează boala, dar stimulează anticorpii locali și sistemici care sunt protectori împotriva bolii respiratorii acute ulterioare cauzate de aceste serotipuri. Acest vacin nu a mai fost produs din 1999 și epidemiile de boli respiratorii acute cauzate de tipurile de adenovirus 4 și 7 au apărut din nou în rândul recruților militari. Prin urmare, un program de redezvoltare a vaccinurilor pentru tipurile 4 și 7 este în curs de desfășurare. Adenovirusurile sunt studiate și ca vectori ai virusurilor vii pentru realizarea antigenilor vaccinurilor și pentru terapia genică.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 15

INFECȚIILE CU *PNEUMOCYSTIS*

A. George Smulian ■ Peter D. Walzer

DEFINIȚIE ȘI DESCRIERE

Pneumocystis este un patogen pulmonar fungic oportunist ce constituie o cauză importantă de pneumonie la gazda imunocompromisă. Deși microorganismele din genul *Pneumocystis* sunt morfologic foarte similare, sunt diverse din punct de vedere genetic și specifice în ceea ce privește gazda. *P. jirovecii* infectează oamenii, în timp ce *P. carinii* – speciile originale descoperite în 1909 – infectează șobolanii. Pentru clarificare, în acest capitol va fi utilizată doar denumirea de gen *Pneumocystis*.

Stadiile de dezvoltare ale microorganismul includ forma trofică, chistul și prechistul (un stadiu intermediar). Ciclul de viață al *Pneumocystis* implică probabil reproducere sexuată și asexuată, deși dovezile definitive așteaptă dezvoltarea unui sistem de cultură de încredere. *Pneumocystis* conține mai multe grupe diferite de antigen, cele mai importante fiind glicoproteina principală de suprafață de 95-140 kDa (GSM) și kexina (KEX1).

EPIDEMIOLOGIE

Studiile serologice au demonstrat că *Pneumocystis* are o distribuție globală și cei mai mulți copii sănătoși au fost expuși la acest microorganism la vârsta de 3-4 ani. Transmiterea pe cale aeriană a *Pneumocystis* a fost documentată în studii pe animale; transmiterea interumană a fost sugerată de epidemiile de pneumonia *Pneumocystis* (PPc) din spital și de analiza moleculară epidemiologică a tulpinilor izolate. Datele sugerează că forma transmisibilă este chistul.

PATOGENEZĂ ȘI MORFOPATOLOGIE

Studii din ultimii ani au arătat că *Pneumocystis* colonizează obișnuit pacienții imunosupresați sau cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. Colonizarea provoacă un răspuns inflamator și este asociată cu un declin al funcției pulmonare.

Factorii gazdei care predispun la dezvoltarea PPc includ defecte ale imunității celulare și umorale. Riscul de PPc în rândul pacienților infectați cu HIV crește semnificativ când numărul de celule T CD4+ circulante scade sub 200/μL. Alte persoane cu risc pentru PPc sunt pacienții care primesc agenți imunosupresori (în special glucocorticoizi) pentru cancer și transplant de organ, cei care primesc agenți biologici precum infliximab și etanercept pentru artrită reumatoidă și boală inflamatorie intestinală, copiii cu imunodeficiențe primare, nou-născuții prematur malnutriți.

Principalele celule efectoare ale gazdei împotriva *Pneumocystis* sunt macrofagele alveolare, care ingeră și ucid microorganismul, eliberând o varietate de mediatori ai inflamației. Microorganismele care proliferează rămân extracelulare în alveole, atașându-se strâns de celulele de tip I. Afectarea alveolară se manifestă prin creșterea permeabilității alveolo-capilare și anomalii ale surfactantului, inclusiv o scădere a fosfolipidelor și o creștere a proteinelor surfactante A și D. Răspunsul inflamator al gazdei la leziunile pulmonare conduce la creșterea nivelurilor de interleukină 8 și a numărului de neutrofile în lichidul de lavaj bronhoalveolar (LBA). Aceste modificări se corelează cu severitatea bolii.

Pe secțiunea pulmonară colorată cu hematoxilină și eozină, alveolele sunt umplute cu un exsudat tipic, spumos, vacuolat. Boala severă poate include edem interstițial, fibroză și formare de membrane hialine. Modificările inflamatorii ale gazdei constau de obicei în hipertrofia celulelor alveolare tip II, un răspuns tipic reparator și un ușor infiltrat interstițial celular mononuclear. Nou-născuții malnutriți prezintă infiltrat intens cu plasmocite, care dă bolii numele inițial: pneumonie interstițială plasmocitară.

MANIFESTĂRI CLINICE

Pacienții cu PPc dezvoltă dispnee, febră și tuse neproductivă. Pacienții infectați cu HIV sunt de obicei bolnavi timp de mai multe săptămâni și pot avea manifestări relativ discrete.

Simptomele la pacienții neinfectați cu HIV sunt de durată scurtă și deseori încep după ce doza de glucocorticoizi

Scanned with OKEN Scanner

a fost micșorată. Un grad crescut de suspiciune și un istoric riguros sunt factorii-cheie în detectarea precoce.

Constatările fizice includ tahipnee, tahicardie și cianoză, dar auscultația pulmonară indică puține anomalii. Sunt evidente reducerea presiunii oxigenului arterial (Pa_{O2}), creșterea gradientului alveolo-arterial al oxigenului (PA_{O2}-Pa_{O2}) și alcaloza respiratorie. Capacitatea de difuziune este redusă și, cu tehnici imagistice nucleare nespecifice (scanare cu galiu), poate fi observată absorbția crescută. Au fost raportate concentrații serice crescute de lactat dehidrogenază, reflectând afectare parenchimatoasă pulmonară, și de ß-D-glucan, un component al peretelui celular fungic; totuși, aceste creșteri nu sunt specifice pentru infecția cu *Pneumocystis*.

Modificările clasice vizibile pe radiografia toracică constau în infiltrate difuze bilateral începând cu regiunile perihilare (**Fig. 15-1A**), dar au fost raportate și variate manifestări atipice (densități nodulare, leziuni cavitare). Apare pneumotorax, iar gestionarea sa este deseori dificilă. Devreme în evoluția PPc, radiografia toracică poate fi normală, deși CT cu rezoluție mare pulmonară poate indica opacități de tip sticlă mată la acest nivel (**Fig. 15-1B**).

În timp ce *Pneumocystis* rămâne de obicei limitat la plămâni, au apărut cazuri de infecții diseminate atât la pacienții infectați cu HIV, cât și la cei neinfectați. Locurile frecvente de implicare includ ganglionii limfatici, splina, ficatul și măduva osoasă.

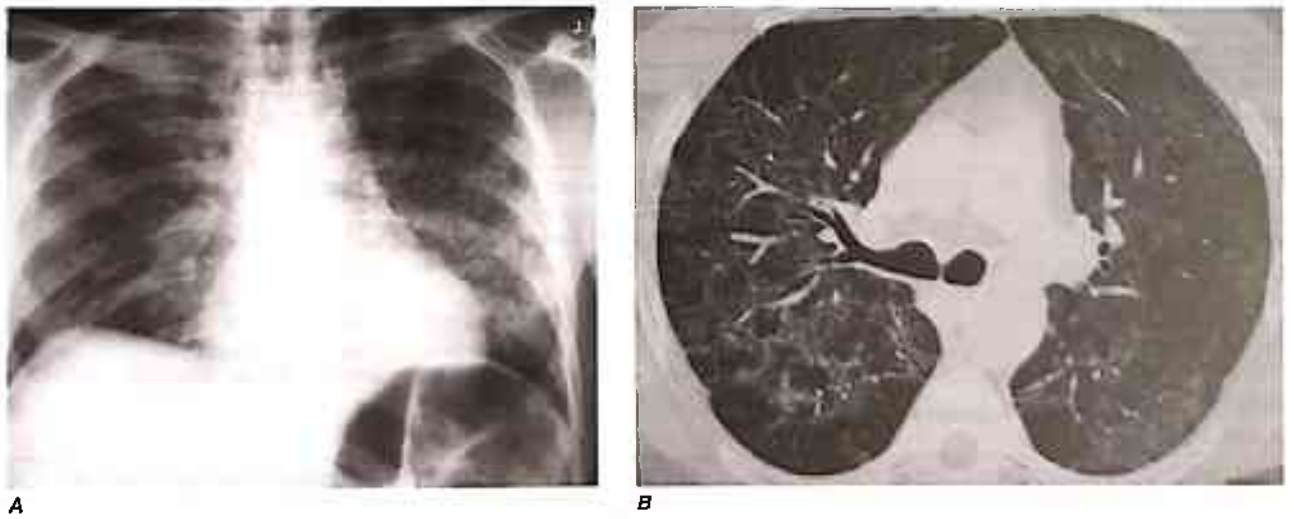
DIAGNOSTIC

Din cauza naturii nespecifice a tabloului clinic, diagnosticul trebuie bazat pe identificarea specifică a microorganismului. Un diagnostic definitiv este pus pe baza colorării histopatologice. Coloratiile tradiționale ale peretelui celular, cum ar fi metenamina argint, colorează selectiv pereții chisturilor de *Pneumocystis*, în timp ce reactivii precum Wright-Giemsa colorează nucleii tuturor stadiilor de dezvoltare. Imunofluorescența cu anticorpi monoclonali este mai sensibilă și mai specifică decât coloratia histologică. Amplificarea ADN prin PCR poate deveni parte a diagnosticului de rutină, dar nu poate distinge colonizarea de infecție.

Diagnosticul de succes al PPc depinde de recoltarea probelor corespunzătoare. În general, randamentul diferitelor proceduri diagnostice este mai mare pentru pacienții infectați cu HIV decât pentru cei neinfectați cu HIV, din cauza încărcăturii mai mari cu microorganisme în primul grup. Inducerea sputei și spălăturile orale au câștigat popularitate ca tehnici simple, neinvazive; totuși, aceste proceduri necesită personal pregătit și dedicat. Fibrobronhoscopia cu LBA, care oferă informații despre cantitatea de microorganisme, răspunsul inflamator al gazdei și prezența infecțiilor oportuniste, continuă să fie pilonul central al diagnosticului de infecție cu *Pneumocystis*. Biopsia transbronșică și biopsia pulmonară deschisă, cele mai invazive proceduri, sunt utilizate doar când diagnosticul nu poate fi stabilit prin LBA.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

În cazul tipic de PPc netratată, dificultatea respiratorie progresivă conduce la deces. Terapia este mai eficientă când este instituită devreme, înaintea leziunilor alveolare extinse. Dacă examinarea sputei induse este nediagnostică și LBA nu poate fi realizat în timp util, este rezonabilă terapia empirică pentru PPc. Totuși, această practică nu elimină nevoia de diagnostic specific etiologic. Odată



A B

FIGURA 15-1

A. Radiografie toracică reprezentând infiltrate difuze la un pacient infectat cu HIV care prezintă PPc. ***B.*** CT cu rezoluție înaltă a plămânului care prezintă opacități tip sticlă mată la un pacient infectat cu HIV care prezintă PPc. (*Prin amabilitatea și cu permisiunea dr. Cristopher Meyer.*)

cu îmbunătățirea managementului HIV și al complicațiilor sale, rata mortalității prin PPc în rândul pacienților infectați cu HIV este de 0-15%. În schimb, rata decesului precoce rămâne crescută în rândul pacienților care necesită ventilație mecanică (60%) și al celor neinfectați HIV (40%).

TRATAMENT Infecțiile cu *Pneumocystis*

Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), care acționează prin inhibarea sintezei acidului folic, este considerat medicamentul de elecție pentru toate formele de PPc (Tabelul 15-1). Terapia este continuată timp de 14 zile la pacienții neinfectați cu HIV și 21 de zile la persoanele infectate cu HIV. Deoarece pacienții cu HIV răspund mai lent decât cei fără infecție HIV, este prudent să se aștepte cel puțin 7 zile după inițierea tratamentului înainte de a se concluziona că terapia a eșuat. TMP-SMX este bine tolerat de pacienții neinfectați cu HIV, în timp ce mai mult de jumătate din pacienții infectați cu HIV experimentează reacții adverse serioase.

Sunt disponibile mai multe scheme alternative de tratament al cazurilor ușoare sau moderate de PPc (Pa_{O2} > 70 mmHg sau $PA_{O2} - Pa_{O2}$ < 35 mm Hg în timpul respirației neasistate), TMP plus dapsonă și clindamicină plus primaquină sunt aproape la fel de eficiente ca TMP-SMX. Dapsona și primaquina nu trebuie administrate la pacienții cu deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6FD). Atovaquona este mai puțin eficientă decât TMP-SMX, dar este mai bine tolerată. Deoarece îi lipsește ergosterolul, *Pneumocystis* nu este sensibil la agenții fungici care inhibă sinteza ergosterolului.

Schemele alternative recomandate pentru tratamentul PPc moderate sau severe ($Pa_{O2} \leq 70$ mmHg sau $PA_{O2} - Pa_{O2} \geq 35$ mmHg) sunt pentamidina parenterală, clindamicina parenterală plus primaquina sau trimetrexat plus leucovorin. Clindamicina parenterală plus primaquina pot fi mai eficace decât pentamidina.

Dovada moleculară de rezistență la sulfonamide și la atovaquonă a apărut în rândul tulpinilor clinice de *Pneumocystis*. Deși expunerea anterioară la sulfonamidă este un factor de risc, această rezistență a apărut la pacienți infectați cu HIV care nu au primit niciodată sulfonamide. Rezultatul terapiei pare să fie mai puternic legat de măsurătorile tradiționale – ex. scorurile APACHE III (Acute Physiology, Age, and Chronic Health Evaluation), nevoia de ventilație cu presiune pozitivă, întârzierea intubării și dezvoltarea pneumotoraxului – decât de prezența markerilor moleculari ai rezistenței la sulfonamidă.

Instituirea precoce a terapiei antiretrovirale când pacienții cu HIV se prezintă cu PPc a fost asociată cu rate de supraviețuire îmbunătățite, dar o atenție deosebită trebuie acordată dezvoltării posibile a sindromului inflamator de reconstituire imună. Pacienții infectați cu HIV experiementează frecvent deteriorarea funcției respiratorii la scurt timp după administrarea medicamentelor

TABELUL 15-1

TRATAMENTUL PNEUMOCISTOZEI

MEDICAMENT (E), DOZE, CALE DE ADMINISTRARE	EFECTE ADVERSE
Prima alegere[a]	
TMP-SMX (TMP: 5 mg/kg; SMX: 25 mg/kg[b]) la 6-8 ore *p.o.* sau *i.v.*	Febră, rash, citopenie, hepatită, hipercalemie, tulburări gastro-intestinale
Alți agenți[a]	
TMP, 5 mg/kg la 6-8 ore; plus dapsonă, 100 mg/zi *p.o.*	Hemoliză (G6FD), metemoglobinemie, febră, rash, tulburări gastro-intestinale
Atovaquonă, 750 mg x 2/zi *p.o.*	Rash, febră, tulburări gastro-intestinale și hepatice
Clindamicină, 300-450 mg la 6 ore p.o. sau 600 mg la 6-8 ore i.v.; plus primaquină, 15-30 mg/zi *p.o.*	Hemoliză (G6FD), metemoglobinemie, rash, colită, neutropenie
Pentamidină, 3-4 mg/kg/zi *i.v.*	Hipotensiune, azotermie, aritmii cardiace, pancreatită, disglicemii, hipocalcemie, neutropenie, hepatită
Trimetrexat, 45 mg/m²/zi i.v.; plus leucovorin[c] 20 mg/kg la 6 ore *p.o.* sau *i.v.*	Citopenie, neuropatie periferică, tulburări hepatice
Agent adjuvant	
Prednison, 40 mg de 2 ori/zi × 5 zile, 40 mg/zi × 5 zile, 20 mg/zi × 11 zile; *p.o.* sau *i.v.*	Imunosupresie, ulcer peptic, hiperglicemie, schimbări de dispoziție, hipertensiune

[a] Terapia este administrată 14 zile la pacienții neinfectați HIV și 21 de zile la pacienții infectați cu HIV.
[b] Echivalentul a 2 tablete cu putere dublă (PD) (O tabletă PD conține 160 mg de TMP și 800 mg de SMX).
[c] Leucovorinul previne toxicitatea asupra măduvei osoase a trimetrexatului.
Abrevieri: G6FD, glucozo-6-fosfat dehidrogenază; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 15-2

PROFILAXIA PNEUMOCISTOZEI[a]

MEDICAMENT/E, DOZĂ, CALE DE ADMINISTRARE	OBSERVAȚII
Prima alegere	
TMP-SMX, 1 tabletă PD sau1 tabletă PS/zi *p.o.*[b]	TMP-SMX poate fi sigur reintrodus pentru tratamentul anumitor pacienți care au efecte adverse ușoare spre moderate.
Alți agenți	
Dapsonă, 50 mg x 2/zi sau 100 mg/zi *p.o.*	—
Dapsonă, 50 mg/zi *p.o.*; plus pirimetamină, 50 mg săptămânal *p.o.*; plus leucovorin, 25 mg săptămânal *p.o.*	Leucovorinul previne toxicitatea asupra măduvei osoase a pirimetaminei.
Dapsonă, 200 mg săptămânal; plus pirimetamină, 75 mg săptămânal *p.o.*; plus leucovorin, 25 mg săptămânal *p.o.*	Leucovorinul previne toxicitatea asupra măduvei osoase a pirimetaminei.
Pentamidină, 300 mg lunar prin nebulizator Respirgard II	Reacțiile adverse includ tuse și bronhospasm.
Atovaquonă, 1500 mg/zi *p.o.*	—
TMP-SMX, 1 tabletă PD de trei ori pe săptămână *p.o.*	TMP-SMX poate fi reintrodus în siguranță pentru tratamentul anumitor pacienți care au efecte adverse ușoare sau moderate.

[a] Pentru lista efectelor adverse, consultați Tabelul 15-1.
[b] O tabletă PD conține 160 mg de TMP și 800 mg de SMX.
Abrevieri: PD, putere dublă; PS, putere singulară; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

anti-*Pneumocystis*. Administrarea adjuvantă a dozelor descrescătoare de glucocorticoizi la pacienții infectați cu HIV care prezintă PPc moderată sau severă poate preveni această problemă și poate îmbunătăți rata supraviețuirii (Tabelul 15-1). Pentru un beneficiu maxim, această terapie adjuvantă trebuie începută devreme în evoluția bolii. Folosirea steroizilor ca terapie adjuvantă la pacienții infectați cu HIV care prezintă PPc ușoară sau la pacienții neinfectați cu HIV rămâne a fi evaluată.

PREVENȚIE

Profilaxia este indicată la pacienții infectați cu HIV cu celule T CD4+ reprezentând < 200 μL sau istoric de candidoze orofaringiene și deopotrivă la pacienții infectați și neinfectați cu HIV care s-au recuperat după PPc. Profilaxia poate fi întreruptă la pacienții infectați cu HIV în momentul în care numărul celulelor T CD4+ a crescut > 200/ μL și a rămas la acest nivel pentru ≥ 3 luni. Recomandările de profilaxie primară pentru gazdele imunocompromise neinfectate cu HIV sunt mai puțin clare.

TMP-SMX este medicamentul de elecție pentru profilaxia primară și secundară (**Tabelul 15-2**). Acest agent oferă, de asemenea, protecție împotriva toxoplasmozei și a unor infecții bacteriene. Pentru persoanele cu intoleranță la TMP-SMX, sunt disponibile scheme alternative (Tabelul 15-2). Deși nu există recomandări specifice pentru prevenirea răspândirii *Pneumocystis* în unitățile sanitare, pare prudentă prevenirea contactului direct dintre pacienții cu PPc și alte gazde susceptibile.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 16

BRONȘIECTAZIA ȘI ABCESUL PULMONAR

Rebecca M. Baron ■ John G. Bartlett

BRONȘIECTAZIA

Bronșiectazia se referă la o dilatare ireversibilă a căilor respiratorii care implică plămânul într-o manieră focală sau difuză și care a fost clasificată în mod tipic în cilindrică sau tubulară (cea mai comună formă), varicoasă sau chistică.

ETIOLOGIE

Bronșiectazia poate apărea din cauze infecțioase sau neinfecțioase (**Tabelul 16-1**). Indicii ale etiologiei subiacente sunt deseori oferite de tiparul de implicare a plămânului. *Bronșiectazia focală* se referă la modificările bronșiectatice într-o zonă localizată a plămânului și poate fi o consecință a obstrucției căilor respiratorii – fie extrinseci (ex. din cauza compresiei produse de limfadenopatie sau mase tumorale parenchimatoase adiacente) sau intrinseci (ex. din cauza unei tumori a căilor respiratorii sau a unui corp străin aspirat, căi respiratorii cicatriciale/stenotice, sau atrezie bronșică prin subdezvoltarea congenitală a căilor respiratorii). *Bronșiectazia difuză* este caracterizată de modificări bronșiectatice răspândite în tot plămânul și deseori apare după un proces al unei afecțiuni sistemice sau infecțioase subiacente.

Implicarea mai pronunțată a câmpurilor pulmonare superioare este mai frecventă în fibroza chistică (FC) și este observată și în fibroza postiradiere, corespunzând regiunii pulmonare cuprinsă de fasciculul de radiații. Bronșiectazia cu implicarea predominantă a câmpurilor pulmonare inferioare are de obicei sursa în aspirație cronică recurentă (ex. din cauza tulburărilor de motilitate esofagiană precum cele din sclerodermie), boală pulmonară fibrotică în stadiu terminal (ex. bronșiectazia de tracțiune din fibroza pulmonară idiopatică) sau infecții recurente asociate cu imunodeficiență (ex. hipogamaglobulinemie). Bronșiectazia ce rezultă în urma infecției cu micobactetrii netuberculoase (MNT; cel mai comun complexul *Mycobacterium avium-intracellulare* [MAC], afectează deseori preferențial câmpurile pulmonare medii. Cauzele congenitale de bronșiectazie cu implicarea predominantă a câmpului pulmonar mediu include sindromul cililor diskinetici/imobili. În sfârșit, implicarea predominantă a căilor aeriene centrale este raportată în asociere cu aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA), în care o reacție mediată imun la *Aspergillus* deteriorează peretele bronșic. Cauzele congenitale ale bronșiectaziei predominante a căilor aeriene centrale ce rezultă ca urmare a deficiențelor cartilajului includ traheobronhomegalia (sindromul Mounier-Kuhn) și sindromul Williams-Campbell.

În multe cazuri, etiologia bronșiectaziei nu este determinată. În serii de cazuri, până la 25–50% dintre pacienții cu bronșiectazie au boală idiopatică.

EPIDEMIOLOGIE

Epidemiologia bronșiectaziei variază mult în funcție de etiologia subiacentă. De exemplu, pacienții născuți cu fibroză chistică (FC) dezvoltă deseori bronșiectazie semnificativă clinic în adolescența târzie sau la începutul vârstei adulte, deși sunt posibile și prezentări atipice de FC la adulții în vârstă de 30–40 de ani. În schimb, bronșiectazia ce rezultă din infecții cu MAC afectează în mod tipic femeile nefumătoare cu vârsta peste 50 de ani. În general, incidența bronșiectaziei crește cu vârsta. Bronșiectazia este mult mai frecventă în rândul femeilor decât în rândul bărbaților.

În zonele unde este prevalentă tuberculoza, bronșiectazia apare mai frecvent ca sechelă a infecției granulomatoase. Bronșiectazia focală poate apărea din compresia extrinsecă a căilor respiratorii de ganglionii limfatici granulomatoși măriți și/sau din dezvoltarea obstrucției intrinseci ca rezultat al eroziunii peretelui căilor respiratorii de către un ganglion limfatic calcificat (ex. bronholitiază). În special în tuberculoza reactivată, distrucția parenchimatoasă din infecție poate conduce la zone cu bronșiectazie mai difuză. În afara cazurilor asociate cu tuberculoză, o incidență crescută a bronșiectaziilor non-FC cu mecanism subiacent neclar a fost raportată ca problemă semnificativă în țările în curs dezvoltare. S-a sugerat că incidența mare a malnutriției în anumite zone poate predispune la disfuncție imună și dezvoltarea bronșiectaziei.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 16-1

PRINCIPALELE ETIOLOGII ALE BRONȘIECTAZIEI ȘI INVESTIGAȚIILE PROPUSE

TIPARUL DE IMPLICARE PULMONARĂ AL BRONȘIECTAZIEI	ETIOLOGIE PE CATEGORII (CU EXEMPLE SPECIFICE)	INVESTIGAȚIE
Focal	Obstrucție (ex. corp străin aspirat, masă tumorală)	Imagistică toracică (radiografie toracică și/sau CT toracică); bronhoscopie
Difuz	Infecție (ex. bacteriană, micobacteriană netuberculoasă)	Colorații Gram/cultură, colorații/cultură pentru bacilli acido-rezistenți și fungi. Dacă nu se identifică un patogen, se ia în considerație bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar (LBA)
	Imunodeficiență (ex. hipogamaglobulinemie, infecție HIV, bronșiolită obliterantă după transplant pulmonar)	Hemoleucogramă completă cu diferențiere, dozarea imunoglobulinelor, testare HIV
	Cauze genetice (ex. fibroză chistică, sindrom Kartagener, deficiența de α_1 antitripsină	Dozarea nivelului clorurilor în transpirație (pentru fibroza chistică), al α_1 antitripsinei, brosajul/biopsia tractului nazal sau respirator (pentru sindromul cililor diskinetici/imobili), testare genetică
	Cauze autoimune sau reumatologice (ex. artrită reumatoidă, sindrom Sjögren, boală intestinală inflamatorie), boli mediate imun (ex. aspergiloza bronhopulmonară alergică)	Examinare clinică cu examenul atent al articulațiilor, testare serologică (ex. pentru factor reumatoid). Se ia în considerare investigația pentru aspergiloză bronhopulmonară alergică, în special la pacienții cu astm refractar[a]
	Aspirație recurentă	Testarea funcției sudoripare și a forței neuromusculare generale
	Diverse (ex. sindromul unghiilor galbene, bronșiectazie de tracțiune din fibroza postiradiere sau fibroză pulmonară idiopatică)	Ghidate de starea clinică
	Idiopatică	Excluderea altor cauze

[a] Testarea cutanată pentru reactivitatea la *Aspergillus*; dozarea precipitinelor serice pentru *Aspergillus*, nivelurile serice de IgE, eozinofilele serice etc.

PATOGENEZĂ ȘI MORFOPATOLOGIE

Cel mai des citat mecanism al bronșiectaziei infecțioase este „ipoteza cercului vicios", în care susceptibilitatea la infecție și clearance-ul mucociliar redus determină colonizarea microbiană a arborelui bronșic. Anumite microorganisme, precum *Pseudomonas aeruginosa*, prezintă o predilecție particulară pentru colonizarea căilor respiratorii afectate și evitarea mecanismelor de apărare ale gazdei. Afectarea clearance-ului mucociliar poate rezulta în urma unor afecțiuni moștenite, precum fibroza chistică sau sindromul cililor diskinetici, și s-a presupus că o singură infecție severă (ex. pneumonia cauzată de *Bordetella pertussis* sau *Mycoplasma pneumoniae)* poate conduce la afectarea semnificativă a căilor respiratorii și eliminarea redusă a secrețiilor. Prezența microbilor incită inflamația cronică continuă, cu afectarea consecutivă a peretelui căilor respiratorii, afectarea continuă a eliminării secrețiilor și microbilor, și propagarea continuă a ciclului infecțios/inflamator. Mai mult, s-a propus ipoteza că mediatorii eliberați direct de bacterii pot interfera cu clearance-ul mucociliar.

Studiile clasice de morfopatologie a bronșiectaziei din anii 1950 au demonstrat inflamație semnificativă a peretelui căilor aeriene mici și distrucția peretelui căilor aeriene mari, precum și dilatare, cu pierderea de elastină, mușchi netezi și cartilaj. S-a sugerat că celulele inflamatorii din căile aeriene mici eliberează proteaze și alți mediatori, precum speciile reactive de oxigen și citokinele proinflamatoare care deteriorează pereții căilor aeriene mai mari. Mai mult, procesul inflamator în desfășurare în căile aeriene mai mici determină obstrucția fluxului aerian. Se crede că antiproteazele, cum ar fi α_1 antitripsina, joacă un rol important în neutralizarea efectelor de deteriorare produse de elastaza din neutrofile și în amplificarea uciderii bacteriilor. Bronșiectazia a fost observată la pacienții cu deficiență de α_1 antitripsină, pe lângă emfizem.

Mecanismele propuse pentru bronșiectaziile neinfecțioase includ reacții mediate imun care afectează peretele bronșic (ex. cele asociate cu afecțiuni autoimune sistemice precum sindromul Sjögren și artrita reumatoidă). *Bronșiectazia de tracțiune* se referă la dilatarea căilor aeriene care apare prin distorsiunea parenchimatoasă ca rezultat al fibrozei pulmonare (ex. fibroza postiradiere sau fibroza pulmonară idiopatică).

MANIFESTĂRI CLINICE

Cea mai frecventă manifestare clinică este o tuse persistentă productivă, cu producție continuă de spută groasă, aderentă. Constatările fizice includ deseori raluri și wheezing la auscultația pulmonară, iar unii pacienți cu bronșiectazii prezintă hipocratism digital. Obstrucția ușoară-moderată a căilor aeriene este deseori detectată la testele funcționale pulmonare, suprapunându-se cu ceea ce se observă la prezentarea din alte afecțiuni, precum bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC). Exacerbările acute ale bronșiectaziei sunt de obicei caracterizate prin modificări ale naturii producției de spută, cu creșterea volumului și purulenței. Totuși, semnele tipice și simptomele infecției pulmonare, cum ar fi febra și infiltrate noi, pot să nu fie prezente.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează de obicei pe prezentarea cu tuse cronică persistentă și producție de spută acompaniată de caracteristici radiografice specifice. În timp ce radiografiile toracice nu au sensibilitate, prezența „liniilor de tramvai" ce indică dilatarea căilor aeriene este specifică bronșiectaziei. CT toracică este mai specifică pentru bronșiectazie și este modalitatea imagistică de elecție pentru confirmarea diagnosticului. Constatările CT includ dilatarea căilor aeriene (detectate ca „linii de tramvai" paralele sau „semnul inelului cu pecete" – pe secțiune transversală, calea respiratorie are diametrul de cel puțin 1,5 ori mai mare decât al vasului adiacent), lipsa scăderii diametrului bronșic (inclusiv prezența structurilor tubulare în interiorul a 1 cm de la suprafața pleurală), îngroșarea peretelui bronșic în căile aeriene dilatate, secreții îngroșate (ex. tiparul „copac înmugurit") sau chisturi care provin din peretele bronșic (pronunțate în special în bronșiectazia chistică; Fig 16-1).

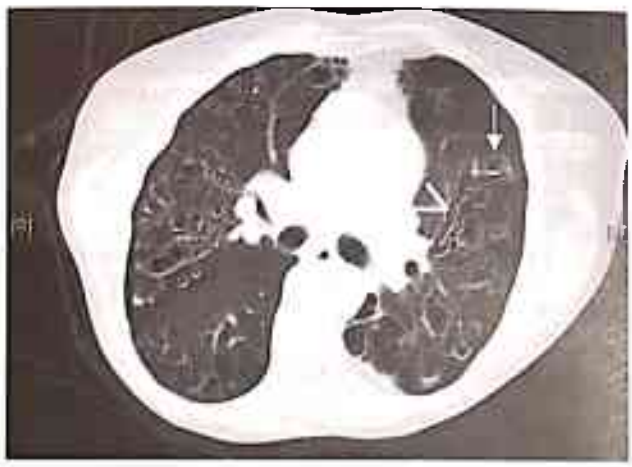


FIGURA 16-1
Imagine CT toracică reprezentativă a bronșiectaziei severe. Acest CT al pacientului demonstrează multe căi aeriene sever dilatate, observate pe secțiune longitudinală (vârful săgeții) și transversală (săgeata).

ABORDAREA PACIENTULUI Bronșiectazia

Evaluarea unui pacient cu bronșiectazie presupune efectuarea anamnezei, a imagisticii toracice și investigațiilor pentru determinarea etiologiei subiacente. Evaluarea bronșiectaziei focale necesită aproape întotdeauna bronhoscopie pentru a exclude obstrucția căilor aeriene de către o masă sau corp străin subiacent. Investigația în cazul bronșiectaziei difuze include analiza principalelor etiologii (Tabelul 16-1). Testele funcționale pulmonare constituie o componentă importantă a evaluării funcționale a pacientului.

TRATAMENT Bronșiectazia

Tratamentul bronșiectaziei infecțioase este direcționat pe controlul infecției active și ameliorarea eliminării secreției și a igienei bronșice, astfel încât să scadă încărcătura microbiană în căile aeriene și să se minimizeze riscul de infecții repetate.

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC Antibioticele ce țintesc patogenul cauzal sau prezumtiv (frecvent tulpini de *Haemophilus influenzae* și *P. aeruginosa*) trebuie administrate în exacerbări acute, de obicei timp de minimum 7-10 zile. Decizia privind tratamentul infecției MNT poate fi dificilă, dat fiind faptul că aceste microorganisme pot fi colonizatoare sau patogene, iar tratamentul prelungit deseori nu este bine tolerat. Ghidurile directoare au indicat criteriile de diagnostic pentru infecția clinică adevărată cu MNT care trebuie luate în considerare la toți pacienții cu simptome și constatări radiologice ale bolii pulmonare care au cel puțin două probe de spută pozitive la cultură, cel puțin o probă de lichid de lavaj bronhoalveolar (LBA) pozitivă la cultură, o probă de biopsie prezentând trăsături histopatologice ale infecției MNT (ex. granulom sau colorație pozitivă pentru bacilii acidorezistenți) împreună cu o cultură pozitivă a sputei sau o probă de lichid pleural (sau probă din alte locuri sterile extrapulmonare) pozitivă la cultură. Tulpinile MAC sunt cei mai comuni patogeni MNT, iar schema recomandată pentru pacienții HIV-negativi include o macrolidă combinată cu rifampicină și etambutol. Ghidurile de consens recomandă, de asemenea, testarea sensibilității la macrolide a tulpinilor MAC semnificative clinic.

IGIENA BRONȘICĂ Numeroasele abordări menite să amplifice eliminarea secrețiilor în bronșiectazie includ hidratare și administrarea mucoliticelor, aerosolizarea bronhodilatatoarelor și agenților hiperosmolari (ex. soluție salină hipertonă) și fizioterapie toracică (ex. drenaj

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

postural, percuție toracică mecanică tradițională prin tapotare pe piept sau folosirea dispozitivelor precum supapa cu presiune expiratorie pozitivă oscilatorie sau vesta cu oscilație de frecvență înaltă a peretelui toracic). Dornaza mucolitică (Dnaza) este recomandată în mod obișnuit în bronșiectazia din fibroza chistică, dar nu și în cea fără FC, ca urmare a îngrijorării privind lipsa de eficacitate și potențiale lezări la această populație.

TERAPIA ANTIINFLAMATOARE S-a sugerat că, în bronșiectazii, controlul răspunsului inflamator ar fi benefic, iar studii la scară relativ mică au obținut dovezi ale atenuării dispneei, scăderii necesității de β-agoniști inhalatori și reducerea producției sputei după administrarea de glucocorticoizi inhalatori. În orice caz, nu au fost observate diferențe semnificative ale funcției pulmonare sau ale ratelor exacerbărilor bronșiectaziei. Riscurile de imunosupresie și supresie suprarenală trebuie atent luate în considerare în cazul folosirii terapiei antiinflamatoare în bronșiectaziile infecțioase. Cu toate acestea, administrarea glucocorticoizilor orali/sistemici poate fi importantă în tratarea bronșiectaziei de anumite etiologii, cum ar fi aspergiloza bronhopulmonară alergică sau bronșiectazii neinfecțioase din cauza unor afecțiuni subiacente, în special cele în care o afecțiune autoimună este considerată activă (ex. artrită reumatoidă sau sindromul Sjögren). Pacienții cu ABPA pot beneficia, de asemenea, de o cură prelungită cu agentul antifungic oral itraconazol.

CAZURI REFRACTARE În anumite cazuri, poate fi luată în considerare chirurgia, cu rezecarea zonei focale de supurație. În cazuri avansate, poate fi luat în considerare transplantul pulmonar.

COMPLICAȚII

În cazurile mai severe de bronșiectazie infecțioasă, infecțiile recurente și curele repetate de antibiotice pot conduce la rezistență microbiană la antibiotice. În anumite cazuri, pentru tratarea infecțiilor cu microorganisme rezistente pot fi necesare combinații de antibiotice care au propriile profiluri independente de toxicitate.

Infecțiile recurente pot determina leziuni ale vaselor mucoasei superficiale, cu sângerare și, în cazuri severe, hemoptizie care amenință viața. Managementul hemoptiziei masive necesită, de obicei, intubare pentru stabilizarea pacientului, identificarea sursei de sângerare și protejarea plămânului fără sângerare. Controlul sângerării necesită deseori embolizare arterială bronșică și, în cazuri severe, chirurgie.

PROGNOSTIC

Rezultatele bronșiectaziei variază mult în funcție de etiologia subiacentă și pot fi influențate și de frecvența exacerbărilor și (în cazuri infecțioase) de patogenul specific implicat. Într-un studiu, scăderea funcției pulmonare la pacienții cu bronșiectazii fără FC a fost similară cu cea a pacienților cu BPOC, cu scăderea volumului expirator forțat într-o secundă (VEMS) cu 50-55 mL pe an, spre deosebire de 20-30 mL pe an la grupul de control sănătos.

PREVENȚIE

Inversarea unui status imunodeficient subiacent (ex. prin administrarea de gamaglobulină la pacienții cu deficiență de imunoglobuline) și vaccinarea pacienților cu afecțiuni respiratorii cronice (ex. vaccinuri gripale și pneumococice) pot scădea riscul infecțiilor recurente. Pacienții care fumează trebuie consiliați în ceea ce privește încetarea fumatului.

După rezoluția unei infecții acute la un pacient cu recurențe (≥3 episoade pe an), a fost propusă folosirea antibioticelor supresoare pentru minimizarea încărcăturii microbiene și reducerea frecvenței exacerbărilor, deși există mai puțin consens privind această abordare la bronșiectaziile neasociate FC decât pentru pacienții cu bronșiectazii și FC. Tratamentul posibil supresor include (1) administrarea unui antibiotic oral (ex. ciprofloxacină) zilnic, 1-2 săptămâni pe lună, (2) folosirea unui program rotativ de antibiotice orale (pentru minimizarea riscului dezvoltării rezistenței la medicamente), (3) administrarea unui antibiotic macrolid zilnic sau de trei ori pe săptămână (cu mecanisme de beneficiu posibil corelate cu proprietățile non-antimicrobiene, cum ar fi efectele antiinflamatoare și reducerea biofilmului bacililor Gram-negativi), (4) inhalarea antibioticelor în aerosoli (ex. inhalații cu soluție de tobramicină [TOBI]) la pacienți selectați într-un program rotativ (ex. 30 de zile da, 30 de zile nu) cu scopul de a scădea încărcătura microbiană fără confruntare cu efectele adverse ale administrării sistemice a medicamentului și (5) administrarea intermitentă a antibioticelor *i.v.* (ex, „de curățare") pentru pacienții cu bronșiectazii mai severe și/sau patogeni rezistenți.

În plus, atenția permanentă la igiena bronșică poate stimula eliminarea secrețiilor și scădea încărcătura microbiană în căile respiratorii.

ABCESUL PULMONAR

Termenul *abces pulmonar* se referă la o infecție microbiană a plămânului care determină necroza parenchimului pulmonar. *Pneumonia necrozantă* sau *gangrena plămânului* se referă la multiple abcese pulmonare mici în zone de contiguitate ale plămânului, de obicei rezultând dintr-o infecție mai virulentă.

CLASIFICARE

Abcesele pulmonare se clasifică în funcție de caracteristicile clinice și morfopatologice, inclusiv ritmul progresiei, prezența sau absența unei leziuni subiacente asociate și patogenul microbian responsabil. Durata definește dacă

infecția este *acută* sau *cronică*, cu limita de separare de obicei de 4-6 săptămâni. Abcesele care apar în prezența leziunilor pulmonare subiacente, precum tumori sau afecțiuni sistemice (ex. infecția HIV) sunt numite *secundare*; cele care apar în absența leziunilor pulmonare subiacente sunt considerate *primare*. Termenul *abces pulmonar nespecific* se referă la cazurile în care, probabil, niciun patogen nu este recuperat din sputa expectorată; multe asemenea cazuri sunt presupuse a fi din cauza bacteriilor anaerobe. *Abcesul pulmonar putrid* este un termen aplicat abceselor pulmonare bacteriene anaerobe, caracterizate prin respirație distinctivă urât mirositoare, spută sau empiem.

ETIOLOGIE

Agentul etiologic potențial, testarea diagnostică potrivită și tratamentul corespunzător sunt frecvent indicate de caracteristicile gazdei și de procesul bolii. Diverși patogeni microbieni cauzează abces pulmonar (**Tabelul 16-2**). Cel mai nespecific abces pulmonar este presupus a fi din cauza bacteriilor anaerobe. Micobacteriile, în special *M. tuberculosis*, sunt o cauză foarte importantă a infecțiilor pulmonare și a formării abceselor. Fungii și anumiți paraziți cauzează, de asemenea, abces pulmonar. Un abces pulmonar acut dezvoltat la un pacient tânăr, anterior sănătos, în special în conjuncție cu gripa, implică probabil *Staphylococcus aureus;* acest patogen este în general observat ușor în colorațiile Gram din spută și în culturi, iar tratamentul prezumptiv pentru *S. aureus* rezistent la meticilină este urgent. La o gazdă imunocompromisă, patogenii suspectați includ bacili Gram-negativi enterici – în special *Klebsiella pneumoniae*, dar și agenți descoperiți aproape exclusiv la pacienții cu deficiențe ale imunității mediate celular, precum *Nocardia asteroides* și *Rhodococcus equi*. Abcesul pulmonar dobândit în alte țări poate implica *Burkholderia pseudomallei* sau *Paragonimus westermani*.

TABELUL 16-2

PATOGENII MICROBIENI CARE DETERMINĂ INFECȚIE PULMONARĂ CAVITARĂ

Gazdă predispusă la aspirație
Bacterii anaerobe plus streptococi microaerofili și/sau anaerobi, *Gemella* spp.
Leziuni embolice (endovasculare): de obicei, *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Fusobacterium necrophorum* [a]
Fungi endemici: *Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides* spp.
Micobacterii: *M. tuberculosis, M. kansasii, M. avium*
Gazdă imunocompromisă
M. tuberculosis, Nocardia asteroides, Rhodococcus equi, Legionella spp., *P. aeruginosa,* Enterobactericeae (în special *Klebsiella pneumoniae), Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp.
Gazdă anterior sănătoasă
Bacterii: *S. aureus*[b], *S. milleri, K. pneumoniae, Streptococcus* de grup A; *Gemella, Legionella* și *Actinomices* spp.
Paraziți: *Entamoeba histolytica, Paragominus westwermani, Strongyloides stercoralis*

[a] boala Lemierre.
[b] Deseori, la pacienți tineri cu gripă

Leziunile pulmonare multiple care nu sunt cauzate de microbi pot semăna cu abcesele pulmonare. Acestea includ leziunile de infarct pulmonar, bronșiectazii, carcinom necrozant, sechestrație pulmonară, vasculite (ex. periarterita nodoasă, granulomatoza cu poliangeită [Wegener], sindromul Goodpasture) și chisturi sau bule cu colecții lichidiene. În anumite cazuri, abcesele pulmonare multiple rezultă din emboli septici, cel mai frecvent în asociere cu endocardita valvei tricuspide.

MANIFESTĂRI CLINICE

Prezentarea clasică a abcesului pulmonar nespecific este o infecție indolentă care evoluează în mai multe zile sau săptămâni, de obicei la o gazdă care are predispoziție spre aspirație. O caracteristică frecventă este infecția periodontală cu pioree sau gingivită. În aceste leziuni sunt implicați anaerobii și aerobii sau streptococii microaerofili care colonizează căile aeriene superioare. Simptomele uzuale sunt oboseala, tusea, producerea de spută și febra. Frisoanele sunt neobișnuite. Mulți pacienți au dovadă de boală cronică, precum pierderea în greutate sau anemie. Mulți pacienți au spută cu miros putrid ce indică prezența anaerobilor; mirosul urât este probabil din cauza producerii de acizi grași cu lanț scurt, precum acidul butiric sau acidul succinic, de către microorganisme. Anumiți pacienți au pleurezie din cauza implicării pleurale prin răspândire de contiguitate sau prin fistulă bronhopleurală. Pleurezia poate fi severă și poate fi simptomul care solicită evaluare medicală. Radiografiile sau CT secvențiale indică evoluția acestei leziuni de la pneumonită la cavitație, un proces care necesită în general 7-14 zile la animalele supuse experimentului (**Fig. 16-2**).

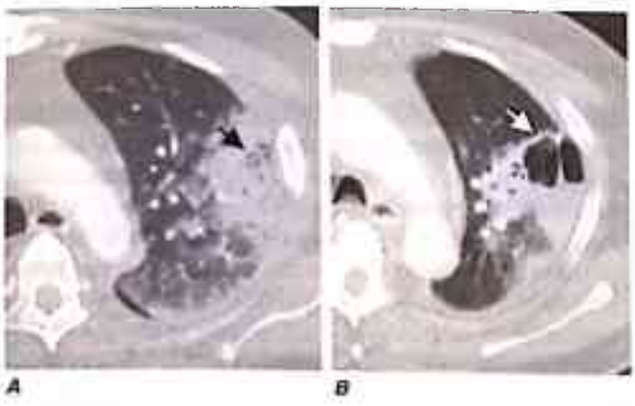
DIAGNOSTIC

Abcesul pulmonar poate fi de obicei detectat prin imagistică standard, ce include radiografie pulmonară și CT (Fig 16-2). Ultima este clar preferată pentru definirea precisă a leziunii și a localizării sale și pentru posibilitatea de detectare a leziunilor subiacente. Limfadenopatia nu este asociată cu abcesul pulmonar bacterian; astfel, această constatare sugerează un diagnostic alternativ.

Analizele microbiologice includ colorații și culturi ale sputei expectorate pentru detectarea patogenilor bacterieni. Totuși, corelațiile clinice sunt foarte importante din cauza culturilor sputei (în special a celor care nu satisfac criteriile citologice standard) care nu sunt sigure. În clinici corespunzătoare, este important să se ia în considerare culturile

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner



A B

FIGURA 16-2

CT toracică reprezentativă ce demonstrează dezvoltarea abceselor pulmonare. Acest pacient a fost imunocompromis din cauza unui limfon subiacent și a dezvoltat pneumonie severă cu *Pseudomonas aeruginosa*, reprezentată de un infiltrat pulmonar stâng cu afectarea regiunilor centrale de către necroză (figura A, săgeată neagră). Două săptămâni mai târziu, ariile de cavitație cu niveluri hidro-aerice au fost vizibile în această regiune și au coincis cu dezvoltarea abceselor pulmonare (figura B, săgeată albă). (*Imagini oferite de Dr. Ritu Gill, Divizia de Radiologie Toracică, Bringham and Women's Hospital, Boston.*)

pentru fungi și micobacterii. Bacteriile anaerobe, cele mai frecvente cauze ale abcesului pulmonar primar, nu sunt detectate în culturile sputei expectorate, iar în orice caz proba este supusă contaminării anaerobe când traversează căile aeriene superioare. Probele alternative care pot fi utile includ lichid pleural obținut prin toracenteză de la pacienții care au empiem și probe cantitative de lavaj bronhoalveolar (LBA) dacă sunt prelucrate prompt și corespunzător pentru bacteriile anaerobe. Multe rapoarte descriu utilizarea aspirației transtraheale pentru bypassul căilor aeriene superioare și obținerea unei probe pentru cultură anaerobă semnificativă. Această procedură, care a fost foarte folosită în anii 1970, a fost abandonată în mare măsură ca urmare a îngrijorării privind efectele adverse și din cauza declinului general al căutării agentului etiologic din infecțiile pulmonare. Altă metodă invazivă pentru evitarea contaminării cu flora căilor aeriene superioare este puncția aspirativă transtoracică sub ghidaj CT; popularitatea acestei proceduri a crescut în ultimii ani. În cele mai multe cazuri, etiologia abcesului pulmonar anaerob este clară: gazda este predispusă la aspirație și are un abces într-un segment pulmonar dependent, fără altă cauză potențială. Așa cum am menționat anterior, respirația putridă, sputa sau empiemul indică infecție anaerobă.

TRATAMENT Abcesul pulmonar

SELECTAREA ANTIBIOTICULUI Tratamentul depinde de etiologia presupusă sau stabilită. Infecțiile cauzate de bacterii anaerobe trebuie, de obicei, să fie tratate cu clindamicină; doza inițială *i.v.* de 600 mg de patru ori pe zi poate fi schimbată cu o doză orală de 300 mg de patru ori pe zi de îndată ce pacientul devine afebril și are o stare clinică ameliorată. Durata terapiei este arbitrară, dar mulți experți recomandă continuarea tratamentului oral până ce imagistica indică dispariția leziunilor toracice sau doar o cicatrice mică, stabilă. O cură mai scurtă poate fi eficientă. O alternativă la clindamicină este orice combinație de agent β-lactamic/inhibitor de β-lactamază; tratamentul parenteral poate fi urmat de administrarea orală de amoxiciclină/clavulanat. Și carbapenemele sunt eficiente împotriva bacteriilor anaerobe, precum și a streptococilor, dar informațiile publicate privind aceste medicamente în tratamentul infecțiilor pulmonare anaerobe sunt rare. Penicilina a fost anterior privită ca medicamentul preferat pentru aceste infecții, dar mulți anaerobi orali produc β-lactamaze, iar clindamicina s-a dovedit superioară penicilinei G într-un studiu clinic randomizat. Metronidazolul este puternic activ virtual împotriva tuturor anerobilor, dar nu împotriva streptococilor microaerofili aerobi, care joacă un rol important în infecțiile mixte. În studiile terapeutice, metronidazolul a avut un rezultat slab, dacă nu a fost combinat cu β-lactam sau orice alt agent activ împotriva streptococilor aerobi și microaerofili.

Persistența febrei peste 5-7 zile sau progresia infiltratului sugerează eșecul terapiei și necesitatea de a exclude factori precum obstrucția, empiemul complicat și implicarea bacteriilor rezistente la antibiotic. Mulți pacienți cu abces pulmonar necomplicat și toți cei cu prezentări atipice sau abcese care nu răspund trebuie să facă o bronhoscopie și/sau CT pentru detectarea unei posibile leziuni anatomice asociate, cum ar fi o tumoră sau un corp străin. Analizele bacteriologice cantitative care folosesc un cateter cu perie protejată sau LBA sunt mult mai puțin sigure atunci când sunt realizate după antibioticoterapie. Drenajul postural a fost anterior popular la pacienții cu abces pulmonar, dar încercările agresive de a implementa aceste strategii pot determina scurgeri de spută către alte segmente pulmonare, conducând la obstrucția căilor aeriene și deteriorare clinică.

Abcesul pulmonar cauzat de *S. auerus* este, de obicei, tratat cu vancomicină la doze care țintesc un nivel seric de 15-20 μg/mL. Principala alternativă este linezolid. Daptomicina nu trebuie folosită pentru infecții pulmonare. Abcesele pulmonare cauzate de bacterii Gram-negative aerobe necesită tratament corespunzător rezultatului antibiogramei. Patogenii cel mai frecvent implicați sunt *K. pneumoniae* (în special tulpina K1 în Taiwan) și *P. aeruginosa*, la pacienții cu boală pulmonară cronică severă sau apărare imună compromisă. Abcesele pulmonare cu *Pseudomonas* necesită de obicei cure lungi de antibiotice parenterale. Carbapenemele sau β-lactamii sunt frecvent combinați cu aminoglicozidele;

fluorochinolonele orale sunt deseori eficiente inițial, dar rezistența este frecventă după utilizarea prelungită. Colistin în aerosoli sau aminoglicozidele sunt uneori folosite pentru augmentarea altei terapii, dar eficacitatea acestei abordări este variabilă.

Chirurgia pentru abcesele pulmonare a fost dezvoltată când a devenit disponibilă penicilina, la sfârșitul anilor 1940. Rolurile relative ale penicilinei și ale chirurgiei de rezecție au fost intens dezbătute la acel moment, dar la sfârșitul anilor 1950, penicilina a fost favorită. Reprezentând inițial alegerea standard pentru cele mai multe abcese, penicilina a fost ulterior înlocuită de opțiunile prezentate anterior. Analize sistematice recente la scară largă indică faptul că, în general, chirurgia este actual rezervată pentru ~10-12% din pacienți. Indicațiile majore pentru chirurgie sunt eșecul răspunsului la managementul medical, suspiciune de neoplasm și hemoragie. Eșecul răspunsului la antibiotice este de obicei din cauza obstrucției bronșice și a unui abces deosebit de mare (>6 cm în diametru) sau a infecției ce implică bacterii relativ rezistente, precum *P. aeruginosa*. Procedura uzuală este lobectomia. O intervenție alternativă care devine populară este drenajul percutanat sub ghidaj CT. Probele aspirate pentru evaluarea patogenilor posibili trebuie recoltate atent.

RĂSPUNSUL LA TERAPIE Pacienții cu abcese pulmonare prezintă de obicei ameliorare clinică, cu scăderea febrei, în 3-5 zile de la inițierea tratamentului antibiotic. Defervescența poate fi așteptată în 5-10 zile. Pacienții cu febră persistentă timp de 7-14 zile trebuie să suporte bronhoscopie sau alte teste diagnostice pentru o definire mai bună a modificărilor anatomice și a constatărilor microbiologice. Culturile sputei expectorate e puțin probabil să fie utile în această conjunctură, cu excepția detectării patogenilor precum micobacteriile și fungii. Răspunsul la terapie, vizibil pe radiografiile toracice seriate, este întârziat comparativ cu evoluția clinică. De fapt, infiltratele progresează de obicei în timpul primelor 3 zile de tratament la aproximativ jumătate din pacienți. Implicarea pleurală este relativ comună și se poate dezvolta într-o modalitate dramatică. Cele mai comune cauze ale eșecului terapiei medicale includ eșecul drenajului colecțiilor pleurale, terapie antimicrobiană incorect aleasă, obstrucția bronșiei care previne drenajul, un abces „gigant", un patogen rezistent sau leziuni refractare din cauza compromiterii imune.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 17

FIBROZA CHISTICĂ

Richard C. Boucher

Fibroza chistică (FC) este o tulburare monogenică ce se prezintă ca o boală multisistemică. Primele semne și simptome apar tipic în copilărie, dar aproximativ 5% din pacienții din Statele Unite sunt diagnosticați la maturitate. Datorită ameliorării terapiei, > 46% din pacienți sunt acum adulți (≥ 18 ani) și 16,4 % au depășit vârsta de 30 de ani. Supraviețuirea medie este > 37,4 ani pentru pacienții cu FC; astfel, FC nu mai este doar o boală pediatrică, iar interniștii trebuie să fie pregătiți să recunoască și să trateze numeroasele ei complicații. FC este caracterizată de infecția bacteriană cronică a căilor aeriene care conduce la bronșiectazie și bronșiolectazie, insuficiență pancreatică exocrină și disfuncție intestinală, funcție anormală a glandelor salivare și disfuncție urogenitală.

PATOGENEZĂ

CONSIDERAȚII GENETICE

Fibroza chistică este o boală autozomal recesivă ce rezultă ca urmare a mutațiilor genei *CFTR* localizată pe cromozomul 7. Mutațiile în gena *CFTR* se divid în 5 clase principale, așa cum sunt prezentate în **Fig. 17-1**. Mutațiile din clasele I-III sunt considerate „severe", fiind manifestate prin insuficiența pancreatică și valorile crescute ale NaCl sudoripar (vezi mai jos). Mutațiile de clasele a IV-a și a V-a pot fi „ușoare", adică asociate cu suficiență pancreatică și valori ale NaCl sudoripar intermediare/normale.

Prevalența FC variază în funcție de originea etnică a populației. Boala este detectată la aproximativ 1 din 3000 nașteri vii în populația caucaziană din America de Nord și Europa nordică, 1 din 17000 de nașteri vii la americanii africani și 1 la 90000 de nașteri vii în populația asiatică din Hawaii. Cea mai frecventă mutație în gena *CFTR* (~70% din cromozomii FC) este deleția 3-bp (o mutație de clasa a II-a) ce determină absența aminoacidului fenilalanină în poziția 508 (ΔF_{508}) din produsul proteic al genei FC, cunoscut ca reglator al conductanței transmembranare în fibroza chistică (CFTR). Numărul mare (>1500) al mutațiilor relativ neobișnuite (< 2% fiecare) identificate în gena *CFTR* face ca testarea genetică să fie provocatoare.

PROTEINA CFTR

Proteina CFTR este un lanț polipeptidic singular, conținând 1480 de aminoacizi, care funcționează deopotrivă drept canal de Cl^- reglat de AMP ciclic și reglator al altor canale de ioni. Forma total prelucrată de CFTR se localizează în membrana plasmatică din epiteliul normal. Studiile biochimice indică faptul că mutația ΔF_{508} conduce la maturarea și degradarea intracelulară necorespunzătoare a proteinei mutante CFTR. Astfel, absența CFTR în membrana plasmatică este esențială în fiziopatologia moleculară a mutației ΔF_{508} și a altor mutații din clasele I-II. Mutațiile claselor III-IV produc proteine CFTR care sunt total prelucrate, dar nefuncționale sau doar parțial funcționale în membrana plasmatică. Mutațiile de clasa a V-a includ mutații de clivaj care produc cantități mici de CFTR funcțională.

DISFUNCȚIA EPITELIALĂ

Epiteliile afectate de FC îndeplinesc funcții diferite în starea lor nativă, ex. unele absorb volum (epiteliul căilor respiratorii și cel intestinal distal), iar unele absorb sare, dar nu volum (duct sudoripar), în timp ce altele sunt secretoare de volum (intestinul proximal și pancreasul). Dată fiind diversitatea activităților native, nu este surprinzător că FC produce efecte specifice de organ asupra transportului de electroliți și apă. În orice caz, conceptul unificator este că toate țesuturile afectate prezintă o funcție de transport ionic anormală.

FIZIOPATOLOGIE SPECIFICĂ DE ORGAN

Plămânul

Semnul distinctiv de diagnostic biofizic al epiteliului căilor aeriene în fibroza chistică este diferența mare de

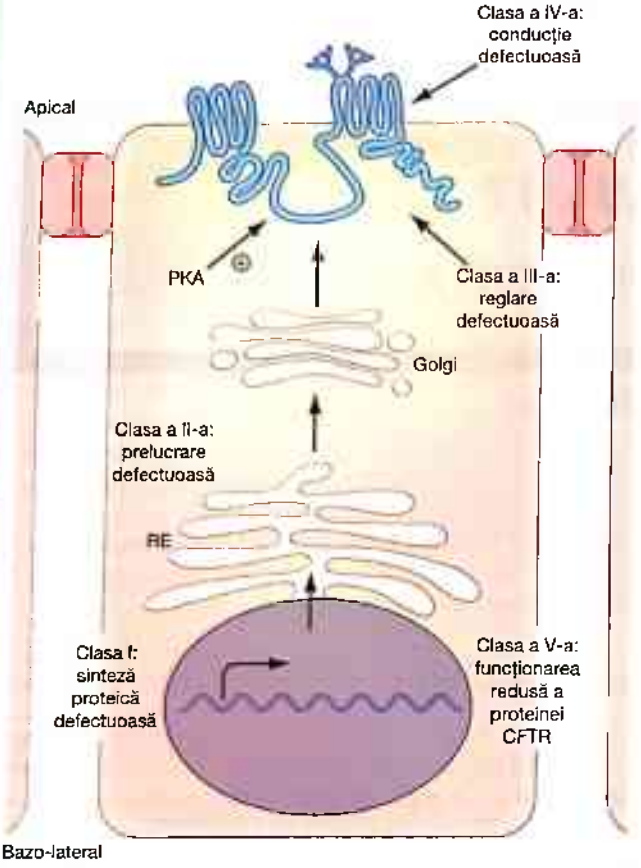


FIGURA 17-1
Schemă ce descrie clasele de mutații genetice în gena CFTR și efectele asupra proteinei/funcției CFTR. Se observă că mutația ΔF_{508} este mutație de clasa a II-a și, ca mutațiile de clasa I, va prezice producerea proteineinei CFTR imature în membrana apicală. CFTR, reglator al conductanței transmembranare în fibroza chistică.

potențial electric transepitelial (DP), ce reflectă deopotrivă frecvența transportului ionic activ și rezistența epitelială la fluxul ionic. Epiteliul căilor aeriene din FC prezintă anomalii atât ale secreției active de Cl^-, cât și ale absorbției de Na^+ (Fig. 17-2) . Defectul secretor de Cl reflectă absența kinazei dependente de AMP ciclic și transportul de Cl^- reglat de proteinkinaza C – mediat de CFTR în sine. O observație importantă este că există și un canal distinct molecular de Cl^- activat de Ca^{2+}- (CaCC, TMEM16a) exprimat în membrana apicală. Acest canal poate substitui CFTR cu privire la secreția Cl^- și este o potențială țintă terapeutică. Transportul anormal de Na^+ reflectă o funcție secundară a CFTR, funcția sa ca inhibitor tonic al canalului de Na^+ epitelial. Mecanismele moleculare care mediază acțiunea CFTR rămân necunoscute.

Eliminarea mucusului este mecanismul de apărare înnăscută primară împotriva infecțiilor cu bacterii inhalate. Căile aeriene normale variază ratele absorbției active de Na^+ și secreției de Cl^- pentru ajustarea volumului de lichid (apă) adică hidratarea suprafețelor căilor aeriene pentru eliminarea eficientă a mucusului. Ipoteza centrală a fiziopatologiei căilor aeriene FC este că reglarea defectuoasă a absorbției Na^+ și incapacitatea de a secreta Cl^+ prin CFTR reduc volumul lichidului pe suprafața căilor aeriene, adică ele sunt „deshidratate". Deshidratarea atât a mucusului, cât și a straturilor de lichid periciliar produce adeziunea mucusului la suprafața căilor aeriene, care conduce la un eșecul eliminării mucusului din căile aeriene atât prin mecanismele ciliare, cât și prin cele dependente de tuse. Absența unei corespondențe stricte între clasa mutației genetice și severitatea bolii pulmonare sugerează roluri importante pentru genele modificatoare și interacțiunile genă-mediu.

Infecția ce caracterizează căile aeriene din fibroza chistică implică stratul de mucus mai mult decât invazia epitelială sau a peretelui căilor aeriene. Predispoziția căilor aeriene din FC la infecții cronice cu *Staphylococcus aureus* și *Pseudomonas aeruginosa* corespunde incapacității de a elimina mucusul. Recent, s-a demonstrat că în FC, tensiunea O_2 este foarte scăzută în mucus, iar adaptările la hipoxemie sunt determinanți importanți ai fiziologiei bacteriene din plămân. Într-adevăr, în FC, atât staza mucusului, cât și hipoxemia mucoasei contribuie la (1) predispoziția *Pseudomonas* de a crește în colonii biofilm în mucusul căilor aeriene și (2) prezența anaerobilor stricți în plămâni.

Tractul gastrointestinal

Efectele gastrointestinale ale fibrozei chistice sunt diverse. În pancreasul exocrin, absența canalelor de Cl^- CFTR în membrana apicală a epteliului ductului pancreatic limitează funcția unui schimbător de $Cl^- – HCO_3^-$ al membranei apicale de a secreta bicarbonat și Na^+ (printr-un proces pasiv) în duct. Eșecul de a secreta Na^+ HCO_3^- și apă conduce la retenția enzimelor în pancreas și virtual distrugerea întregului țesut pancreatic. Din cauza lipsei secreției de Cl^- și apă, epiteliul intestinal din FC eșuează în a spăla mucinele și alte macromolecule secretate din criptele intestinale. Secreția diminuată de lichid mediată de CFTR poate fi exacerbată de absorbția excesivă de lichid, reflectând anomaliile reglării mediate CFTR a absorbției de Na^+ (ambele mediate de canale de Na^+ și posibil alți transportori de Na^+, ex. schimbători Na^+- H^+). Ambele disfuncții conduc la conținut intraluminal deshidratat și obstrucție intestinală. În sistemul hepatobiliar, secreția defectuoasă de sare (Cl^-) și apă în ducturile hepatice cauzează îngroșarea secrețiilor biliare, ciroză biliară focală și proliferarea ducturilor biliare la aproximativ 25-30% din pacienții cu FC. Incapacitatea epiteliului vezicii biliare de a secreta sare și apă poate conduce la colecistită cronică și colelitiază.

Glandele sudoripare

Pacienții cu fibroză chistică secretă volume aproape normale de sudoare în acinii sudoripari, dar nu sunt capabili să absoarbă NaCl din ductul sudoripar din cauza incapacității de a absorbi Cl^- via CFTR prin celulele epiteliale ductale.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

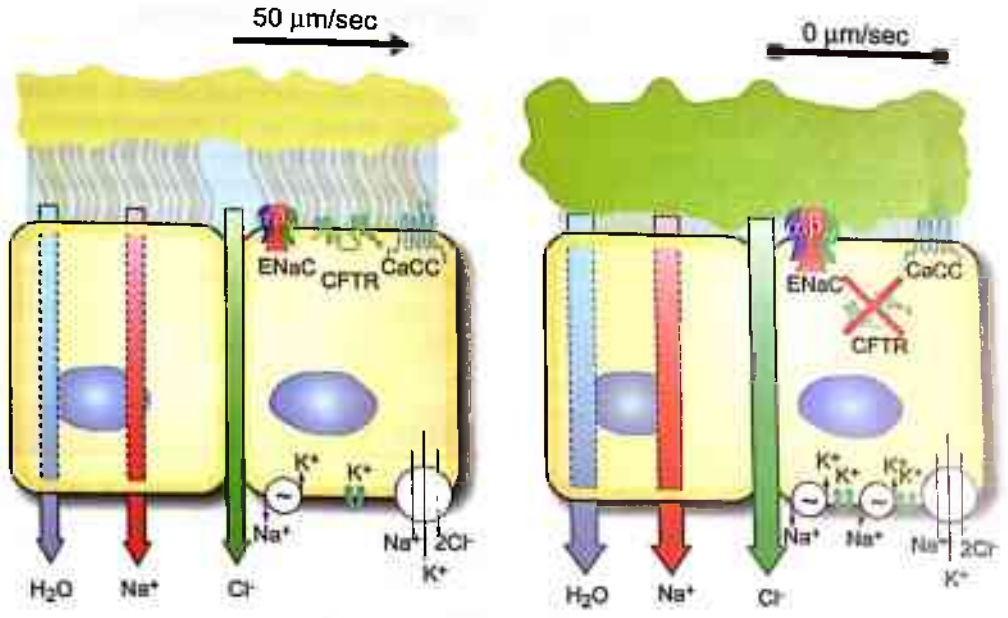


FIGURA 17-2

Compararea proprietăților de transport ionic ale epiteliului căilor aeriene normale (sus) și cu fibroză chistică (jos). Vectorii descriu rutele și magnitudinile transportului de Na^+ și Cl^- care este însoțit de flux de apă condus osmotic. Tiparul normal bazal pentru transportul ionic este absorbția Na^+ din lumen printr-un canal de Na^+ epitelial sensibil la amilorid (EnaC) compus din subunități α, β și γ. Procesul este accelerat în FC. Capacitatea de a iniția secreția de Cl^- mediată de AMP ciclic este diminuată în epiteliile căilor aeriene FC din cauza maturării/disfuncției anormale a canalului de Cl^- CFTR. Absorbția accelerată a Na^+ în FC reflectă absența efectelor inhibitorii ale CFTR asupra canalelor de Na^+. Un canal de Cl^- activat de Ca^{2+}, asemănător unui produs al genei TMEM16a, este exprimat în membranele apicale normale și din FC și poate fi activat de ATP extracelular. Săgețile orizontale ilustrează viteza clerance-ului mucociliar (µm/sec).

Această disfuncție a glandelor sudoripare este tipic măsurată prin dozarea concentrației de Cl^- în sudoarea colectată după ionoforeza cu agoniști colinergici.

CARACTERISTICI CLINICE

Cei mai mulți pacienți cu FC prezintă semnele și simptomele bolii din copilărie. Aproximativ 20% din pacienți se prezintă în primele 24 de ore de viață cu obstrucție gastrointestinală, denumită *ileus meconial*. Alte prezentări comune în primul sau în al doilea an de viață includ simptome ale tractului respirator, cel mai pregnant tuse și/sau infiltrate pulmonare recurente și eșecul creșterii. O proporție semnificativă de pacienți (~5%) este diagnosticată după vârsta de 18 ani.

TRACTUL RESPIRATOR

Boala tractului respirator superior este aproape universală la pacienții cu fibroză chistică. Sinuzitele cronice sunt comune în copilărie, iar incidența polipilor nazali, care deseori necesită tratament cu steroizi topici și/sau chirurgie, se apropie de 25%.

În tractul respirator inferior, primul simptom al fibrozei chistice este tusea. Cu timpul, tusea devine persistentă și produce spută vâscoasă, purulentă, deseori colorată verzui. Există perioade prelungite de stabilitate clinică întrerupte de „exacerbări pulmonare", deseori declanșate de infecții virale și definite prin accentuarea tusei, scădere în greutate, febră joasă, volum crescut de spută și diminuarea funcției pulmonare. Pe parcursul evoluției, frecvența exacerbărilor crește, iar recuperarea funcției pulmonare pierdute devine incompletă, conducând la insuficiență respiratorie.

Pacienții cu fibroză chistică prezintă o microbiologie caracteristică a sputei. *Haemophilus influenzae* și *S. aureus* sunt deseori primele microorganisme izolate din secrețiile pulmonare la pacienții nou diagnosticați cu FC. *P. aeruginosa*, deseori mucoid și rezistent la antibiotice, este tipic cultivat în secrețiile tractului respirator inferior după aceea. *Burkholderia cepacia* este, de asemenea, recuperat din sputa persoanelor cu fibroză chistică și este patogenic. Răspândirea de la pacient la pacient a anumitor tulpini din aceste microorganisme impune controlul strict al infecției în spital. Alte tulpini Gram-negative prelevate din spută includ *Alcaligenes xylosoxidan*, *B. gladioli* și, ocazional, *Proteus*, *Escherichia coli* și *Klebsiella*. Până la 50% din pacienții FC au *Aspergillus fumigatus* în spută, iar până la 10% din aceștia prezintă sindrom

de aspergiloză bronhopulmonară alergică. *Mycobacterium tuberculosis* este rară la pacienții cu FC. Oricum, 10-20% din pacienții adulți cu FC au culturi pozitive din spută pentru micobacterii netuberculoase, iar la unii pacienți, aceste microorganisme sunt asociate cu boala.

Primele anomalii funcționale pulmonare la copiii cu fibroză chistică, creșterea raportului dintre volumul rezidual și capacitatea pulmonară totală sugerează că boala căilor aeriene mici este prima anomalie funcțională pulmonară în FC. Pe măsură ce boala progresează, se dezvoltă modificări reversibile și ireversibile ale capacității vitale forțate (CVF) și volumului expirator forțat într-o secundă (VEMS). Componenta reversibilă reflectă acumularea secrețiilor intraluminale și/sau reactivitatea căilor aeriene, care apare la 40-60% din pacienții cu FC. Componenta ireversibilă reflectă distrugerea cronică a peretelui căilor aeriene și bronșiolită.

Cea mai rapidă modificare radiologică toracică în plămânul din FC este hiperinflația, ce reflectă obstrucția căilor aeriene mici. Mai târziu, sunt observate semnele de impactare a mucusului luminal, infiltrație bronșică și în sfârșit bronșiectazie, de exemplu, umbre inelare. Din motive care rămân speculative, lobul superior drept prezintă cele mai severe și rapide modificări.

Boala pulmonară din fibroza chistică este asociată cu multe complicații intermitente. Pneumotoraxul este obișnuit (> 10% din pacienți). Apariția unei mici cantități de sânge în spută este frecventă la pacienții cu fibroză chistică și cu boală pulmonară avansată. Hemoptizia masivă este amenințătoare de viață. Odată ce boala pulmonară avansează, teoretic la toți pacienții cu FC apare hipocratismul digital. Ca fenomene târzii, insuficiența respiratorie și cordul pulmonar sunt caracteristici predominante ale FC.

TRACTUL GASTROINTESTINAL

Ileusul meconial la nou-născuți se prezintă cu distensie abdominală, incapacitatea eliminării scaunului și emeză. Filmul plan abdominal poate fi diagnostic, cu niveluri hidro-aerice mici intestinale, o apariție granulară reprezentând meconiul și un colon mic. La copii și la adulții tineri, apare un sindrom denumit *sindromul de obstrucție intestinală distală* (SOID), care se prezintă cu durere în cadranul drept inferior, pierderea apetitului, vomă ocazională și deseori o masă palpabilă. SOID poate fi confundat cu apendicita, a cărei frecvență nu este crescută la pacienții cu FC.

Insuficiența pancreatică exocrină apare la > 90% din pacienții cu FC. Secreția insuficientă a enzimelor pancreatice determină malabsorbția proteinelor și grăsimilor, cu scaune frecvente, voluminoase, urât mirositoare. Sunt observate și semnele și simptomele malabsorbției vitaminelor liposolubile, incluzând vitamina E și K. Celulele beta pancreatice sunt cruțate inițial, dar funcția descrește cu vârsta. Acest efect, plus rezistența insulinică indusă inflamator, cauzează hiperglicemie și un necesar de insulină la > 29% din pacienții mai în vârstă cu FC (> 35 de ani).

SISTEMUL UROGENITAL

Debutul târziu al pubertății este comun atât la băieți, cât și la fetele cu fibroză chistică. Mai mult de 95% din pacienții bărbați cu FC sunt azoospermici, reflectând obliterarea vaselor deferente din cauza secreției defectuoase de lichid. Aproape 20% din femeile cu FC sunt infertile din cauza efectelor bolii pulmonare cronice asupra ciclului menstrual și a mucusului cervical gros, aderent care blochează migrarea spermei. Cele mai multe sarcini produc nou-născuți viabili, iar femeile cu FC își alăptează normal la sân nou-născuții.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de fibroză chistică se bazează pe combinația dintre criteriile clinice și funcția anormală a CFTR, confirmată de testul sudorii, măsurarea DP nazale și analiza mutației *CFTR*. Valorile crescute de Cl^- excretat sunt aproape patognomonice pentru FC. Valorile concentrației sudoripare de Cl^- (și Na^+) variază cu vârsta, dar tipic, o concentrație de Cl^- de > 70meq/ L la adulți face deosebirea între fibroză chistică și alte boli pulmonare. Analiza ADN a celor mai multe mutații obișnuite identifică mutațiile FC la > 90% din pacienții afectați. Dozarea DP nazale poate confirma disfuncția CFTR dacă testul Cl^- sudoripar este normal sau la limita normalului și nu sunt identificate două mutații FC. Analiza ADN este realizată în mod obișnuit la pacienții cu FC, deoarece au fost identificate relații genotip-fenotip pancreatic, și sunt dezvoltate tratamente specifice în funcție de clasa mutației.

Între 1 și 2 % din pacienții cu sindroame clinice de FC au valori ale Cl^- sudoripar normale. La cei mai mulți dintre acești pacienți, DP transepitelială nazală este crescută în intervalul diagnostic pentru FC, iar acinii sudoripari nu secretă ca răspuns la agoniștii β-adrenergici injectați. O mutație singulară a genei *CFTR*, 3849 + 10 kb C→T, este asociată la cei mai mulți pacienți cu FC cu valori normale ale Cl^- sudoripar.

TRATAMENT Fibroza chistică

Obiectivele majore ale terapiei pentru fibroza chistică sunt stimularea eliminării secrețiilor și controlul infecției în plămân, furnizarea nutriției adecvate și prevenirea obstrucției intestinale. În cele din urmă, terapiile ce refac prelucrarea genei sau mutantului anormal *CFTR* pot constitui tratamentele de elecție.

BOALA PULMONARĂ Peste 95% din pacienții cu FC decedează din cauza complicațiilor infecției pulmonare. Teoretic, în fibroza chistică, stimularea eliminării mucusului aderent trebuie deopotrivă să trateze și să prevină progresia bolii pulmonare, în timp ce

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

antibioticele reduc în principal încărcătura bacteriană din plămâni.

Tehnicile validate de timp pentru eliminarea secreţiilor pulmonare sunt exerciţiile fizice, supapele de flotare şi percuţia toracică. Folosirea regulată a acestor manevre este eficientă pentru conservarea funcţiei pulmonare. Soluţia salină hipertonă inhalată (7%) a demonstrat eficienţă în restaurarea eliminării mucusului şi a funcţiei pulmonare în studiile pe termen scurt şi în reducerea exacerbărilor acute într-un studiu pe termen lung (un an). Soluţiile saline hipertone sunt sigure, dar produc bronhoconstricţie la anumiţi pacienţi, care poate fi prevenită prin coadministrarea de bronhodilatatoare. Soluţiile saline hipertone inhalate devin un standard de îngrijire al tuturor pacienţilor cu FC.

Agenţii farmacologici pentru creşterea eliminării mucusului sunt în uz şi în curs de dezvoltare. Un accesoriu important al eliminării secreţiei poate fi ADN-aza umană recombinată, care degradează ADN în sputa FC, creşte fluxul aerian în timpul administrării pe termen scurt şi creşte intervalul de timp dintre exacerbările pulmonare. Cei mai mulţi pacienţi primesc o probă terapeutică de ADN-ază timp de mai multe luni pentru a testa eficacitatea. Studiile clinice cu medicamente experimentale destinate să refacă conţinutul de sare şi apă al secreţiilor sunt în curs de desfăşurare, dar aceste medicamente nu sunt încă disponibile pentru uz clinic.

Antibioticele sunt folosite pentru tratarea infecţiei pulmonare, iar selectarea lor este ghidată de rezultatele culturii sputei. În orice caz, deoarece culturile microbiologice obişnuite din spital sunt realizate în condiţii care nu mimează condiţiile din plămânul cu FC (ex. hipoxemie), deseori eficacitatea clinică nu se corelează cu testarea sensibilităţii. Din cauza eliminării corporale totale şi a volumului de distribuţie a antibioticelor crescute la pacienţii cu FC, dozele necesare sunt mai mari la aceştia.

Intervenţia precoce cu antibiotice la nou-născuţii cu infecţii poate eradica *P. aeruginosa* pentru perioade extinse. La pacienţii în vârstă cu infecţii stabilite, ţinta terapeutică este supresia creşterii bacteriene. Azitromicina (250 mg/zi sau 500 mg de 3 ori pe săptămână) este deseori folosită cronic, deşi este neclar dacă acţiunile sale sunt antimicrobiene sau antiinflamatorii. Sunt utilizate şi aminoglicozidele inhalatorii (ex. tobramicină 300 mg de două ori/zi). „Exacerbările uşoare", definite de accentuarea tusei şi a producţiei de mucus, sunt tratate cu antibiotice orale adiţionale. Agenţii orali folosiţi pentru tratarea *Staphylococcus* includ o penicilină semisintetică sau o cefalosporină. Ciprofloxacina orală poate reduce numărul bacteriilor *Pseudomonas* şi controla simptomele, dar utilitatea sa clinică este limitată de apariţia microorganismelor rezistente. Este deseori utilizată împreună cu un antibiotic inhalator, fie tobramicină, fie colistin (75 mg de două ori/zi). Exacerbările mai severe necesită antibiotice intravenoase. Terapia intravenoasă este administrată atât în spital, cât şi în ambulatoriu. De obicei, pentru tratamentul infecţiei cu *P. aeruginosa* sunt utilizate două medicamente cu mecanisme diferite de acţiune (ex. o cefalosporină şi un aminoglicozid), pentru minimizarea apariţiei microorganismelor rezistente. Dozajul medicamentelor trebuie monitorizat, astfel ca nivelurile de gentamicină sau tobramicină să atingă vârful la ~10 μ/ mL şi să se manifeste la < 2 μg/ mL. În funcţie de rezultatele culturii, sunt adăugate antibiotice direcţionate pe *Staphylococcus* şi/sau *H. influenzae*.

Agoniştii β-adrenergici inhalatori pot fi utili în controlul constricţiei căilor aeriene, dar beneficiul pe termen lung nu a fost demonstrat. Glucocorticoizii orali pot reduce inflamaţia căilor respiratorii, dar utilizarea pe termen lung este limitată de efectele secundare; totuşi, ei pot fi folositori pentru tratarea aspergilozei bronhopulmonare alergice.

Afectarea cronică a peretelui căilor aeriene reflectă în parte activităţile distructive ale enzimelor proteolitice generate parţial de celulele inflamatorii. Terapiile specifice antiproteaze nu sunt disponibile. Totuşi, o subcategorie de adolescenţi cu FC poate beneficia de terapia pe termen lung cu doze mari de antiinflamatorii nesteroidiene (ibuprofen).

Complicaţiile pulmonare necesită deseori intervenţii acute. Atelectazia necesită tratament cu soluţii saline hipertone inhalate, fizioterapie toracică şi antibiotice. Poate fi observat pneumotoraxul implicând ≤10% din plămân, dar drenurile toracice sunt necesare pentru extinderea unui plămân colapsat, afectat. Hemoptizia de volum mic necesită de obicei tratamentul infecţiei pulmonare şi evaluarea statusului coagulării şi vitaminei K. Pentru hemoptiziile masive, trebuie realizată embolizarea arterei bronşice. Cele mai grave complicaţii ale fibrozei chistice sunt insuficienţa respiratorie şi cordul pulmonar. Cea mai eficientă terapie convenţională a acestor afecţiuni este managementul medical riguros al bolii pulmonare şi suplimentarea cu O_2. În sfârşit, singurul tratament eficient pentru insuficienţa respiratorie în FC este transplantul pulmonar (Cap. 24). Supravieţuirea la 2 ani în cazul transplantului pulmonar depăşeşte 60%, iar decesele pacienţilor cu transplant se produc în primul rând din cauza bronşiolitei obliterante.

BOALA GASTROINTESTINALĂ Menţinerea unei nutriţii adecvate este crucială pentru sănătatea pacientului cu fibroză chistică. Cei mai mulţi dintre aceştia (>90%) necesită substituţia enzimelor pancreatice. Capsulele conţin în general între 4000 şi 20000 de unităţi de lipază. Doza de enzime (în mod normal, nu mai mult de 2500 de unităţi/kg per masă, pentru a evita riscul colonopatiei fibrozante) este ajustată în funcţie de greutate, simptomatologia abdominală şi caracterul scaunului. Substituţia vitaminelor liposolubile, în special vitaminele E şi K, este de obicei necesară. Hiperglicemia devine cel mai adesea

manifestă la adulți și necesită în mod normal tratament cu insulină.

Pentru tratamentul obstrucției intestinale acute distale, sunt folosite megalodiatrizoatul sau alte substanțe de radiocontrast hipertone furnizate prin clisma ileonului terminal. Pentru controlul simptomelor, se recomandă ajustarea enzimelor pancreatice și soluții care conțin agenți activi osmotici (ex. propilenglicol). Simptomele persistente pot indica o malignitate gastrointestinală, care are o incidență crescută la pacienții cu FC.

Boala hepatică colestatică apare la aproximativ 8% din pacienții cu fibroză chistică. Tratamentul cu acid urodezoxicolic este deseori inițiat, dar nu s-a demonstrat că influențează evoluția bolii hepatice. Boala hepatică în stadiu terminal apare la aproximativ 5% din pacienți și este tratată prin transplant.

ALTE COMPLICAȚII DE ORGAN Deshidratarea din cauza căldurii induse de pierderea sării apare mai rapid la pacienții cu FC. Aceștia au, de asemenea, o incidență crescută a osteoartropatiei, calculilor renali și osteoporozei, în special posttransplant.

FACTORI PSIHOSOCIALI Fibroza chistică constituie o povară imensă pentru pacienți, iar depresia este frecventă. Asigurările de sănătate, opțiunile de carieră, planificarea familială și speranța de viață au devenit probleme majore. Astfel, asistarea pacienților cu fibroză chistică prin ajutoare psihosociale este crucială.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 18

BOALA PULMONARĂ OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

John J. Reilly, Jr. ■ Edwin K. Silverman ■ Steven D. Shapiro

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este definită ca o afecțiune caracterizată prin limitarea fluxului respirator care nu este total reversibilă (*http://www.goldcopd.com/*). BPOC include *emfizemul*, o afecțiune definită anatomic, caracterizată prin distrugerea și mărirea alveolelor pulmonare, *bronșita cronică*, o afecțiune definită clinic, cu tuse cronică și spută și *boala căilor aeriene mici*, o afecțiune în care bronșiolele mici sunt îngustate. BPOC este prezentă doar dacă apare obstrucția cronică a fluxului respirator; bronșita cronică *fără* obstrucția fluxului aerian *nu* este inclusă în BPOC.

BPOC este a patra cauză principală de deces și afectează peste 10 milioane de persoane în Statele Unite. BPOC este, de asemenea, o boală cu importanță crescută pentru sănătatea publică din întreaga lume. Estimările sugerează că, până în 2020, BPOC va urca de pe locul șase pe locul trei în topul cauzelor frecvente de deces în întreaga lume.

FACTORI DE RISC

FUMATUL

Până în 1964, Comitetul Consultativ al Chirurgului General al Statelor Unite a concluzionat că fumatul a fost factorul de risc major pentru mortalitatea din cauza bronșitei cronice și emfizemului. Studii longitudinale ulterioare au arătat declinul accelerat al volumului de aer expirat în prima secundă a manevrei expiratorii forțate (VEMS) într-o relație doză-răspuns cu intensitatea fumatului, care este exprimată tipic în pachete-an (numărul mediu de pachete de țigări fumate pe zi multiplicat cu numărul total de ani de fumat). Această relație doză-răspuns între reducerea funcției pulmonare și intensitatea fumatului este responsabilă pentru ratele de prevalență BPOC crescute odată cu înaintarea în vârstă. Rata istorică mai crescută a fumatului în rândul bărbaților este explicația probabilă pentru prevalența crescută a BPOC în rândul acestora; totuși, prevalența BPOC în rândul femeilor este în creștere, deoarece diferența dintre genuri în privința ratelor fumatului a scăzut în ultimii 50 de ani.

Deși relația cauzală între fumat și dezvoltarea BPOC a fost deja dovedită, există o variabilitate considerabilă a răspunsului la fumat. Deși fumatul de țigarete raportat în pachete pe an este cel mai semnificativ predictor al VEMS (**Fig. 18-1**), doar 15% din variabilitatea VEMS este explicată de pachete-an. Această concluzie sugerează că factori suplimentari de mediu și/sau genetici contribuie la impactul fumatului asupra dezvoltării obstrucției fluxului aerian.

Deși fumatul trabucului și pipei pot fi, de asemenea, asociate cu dezvoltarea BPOC, dovada care susține asemenea asociații este mai puțin convingătoare, probabil corelată cu doza mică de produse de tutun inhalate în timpul fumatului trabucului și pipei.

REACTIVITATEA CĂILOR AERIENE ȘI BPOC

Tendința de bronhoconstricție crescută ca răspuns la varietatea de stimuli exogeni, inclusiv metacolina și histamina, este una din caracteristicile definitorii ale astmului (Cap. 8). Totuși, și mulți pacienți cu BPOC au această caracteristică a hiperreacivității căilor respiratorii. Această suprapunere considerabilă între persoanele cu astm și cele cu BPOC în ceea ce privește reactivitatea căilor respiratorii, obstrucția fluxului aerian și simptomele pulmonare conduce la formularea ipotezei olandeze. Aceasta sugerează că astmul, bronșita cronică și emfizemul sunt variații ale aceleiași boli de bază, care este modulată de factori de mediu și genetici pentru a produce aceste entități distincte morfopatologic. Ipoteza britanică alternativă susține că astmul și BPOC sunt boli fundamental diferite: astmul este privit în mare parte ca un fenomen alergic, în timp ce BPOC rezultă din inflamația și lezarea legate de fumat. Determinarea valabilității ipotezei olandeze sau a celei britanice așteaptă identificarea factorilor predispozanți genetici pentru astm și/sau BPOC, precum și a interacțiunii dintre acești factori postulați genetici și factorii de risc de mediu. De notat că au fost implicate, ca determinanți genetici deopotrivă pentru BPOC și astm, mai multe gene corelate cu ipoteza proteinaze-antiproteinaze,

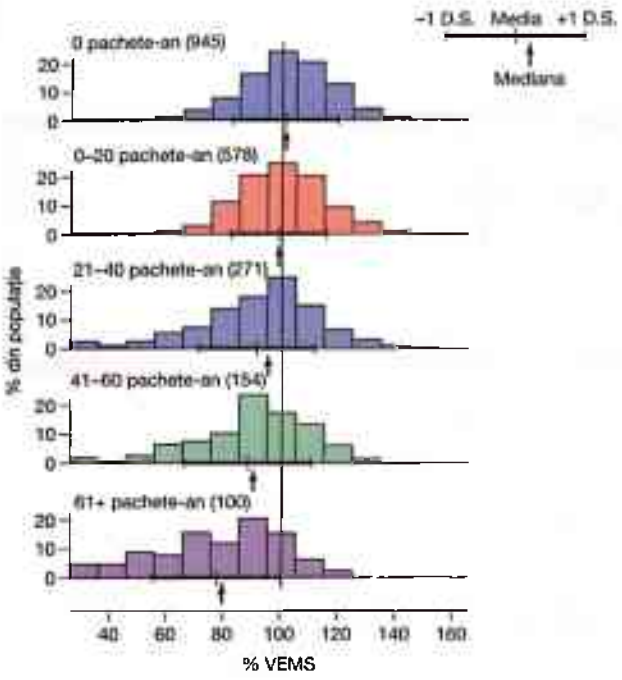


FIGURA 18-1
Distribuția valorilor volumului expirator forțat într-o secundă (VEMS) într-un eșantion din populația generală, stratificată după pachetele-an de fumat. Mediile, medianele și ±1 deviație standard a procentului prezis din VEMS sunt arătate în fiecare grup de fumători. Deși a fost descoperită o relație doză-răspuns între intensitatea fumatului și VEMS, a fost observată o variabilitate marcată a funcției pulmonare în rândul subiecților cu istoric similar de fumat. (Din B Burrowset al: *Am Rev Respir Dis* 115: 95, 1977; cu permisiune.)

inclusiv ADAM33 și elastaza macrofagelor (MMP12), descrise ulterior.

Studiile longitudinale care au comparat reactivitatea căilor aeriene la începutul studiului cu scăderea ulterioară a funcției pulmonare au demonstrat că reactivitatea crescută a căilor aeriene este în mod clar un predictor semnificativ al declinului ulterior al funcției pulmonare. Astfel, hiperreactivitatea căilor respiratorii este un factor de risc pentru BPOC.

INFECȚIILE RESPIRATORII

Impactul infecțiilor respiratorii la adult asupra declinului funcției pulmonare este controversat, dar reduceri semnificative pe termen lung ale funcției pulmonare nu sunt observate tipic după un episod de bronșită sau pneumonie. Impactul efectelor bolilor respiratorii din copilărie asupra dezvoltării ulterioare de BPOC a fost dificil de evaluat din cauza lipsei de informații longitudinale corespunzătoare. Astfel, deși infecțiile respiratorii sunt cauze importante de exacerbări ale BPOC, asocierea infecțiilor respiratorii din copilărie și de la maturitate cu dezvoltarea și progresia BPOC rămâne să fie dovedită.

EXPUNERILE OCUPAȚIONALE

A fost sugerat că accentuarea simptomelor respiratorii și obstrucția fluxului aerian se produc ca urmare a expunerii generale la praf și fum la locul de muncă. Mai multe expuneri ocupaționale specifice, inclusiv extracția cărbunelui, extracția aurului și prafuI textilelor din bumbac, au fost sugerate ca factori de risc pentru obstrucția cronică a fluxului respirator. Deși nefumătorii cu aceste ocupații au dezvoltat anumite reduceri ale VEMS, importanța expunerii la praf ca factor de risc pentru BPOC, independent de fumat, nu este sigură pentru cele mai multe din aceste expuneri. Totuși, un studiu recent a descoperit că expunerea la praful din extracția cărbunelui a reprezentat un factor de risc semnificativ pentru emfizem, atât la fumători, cât și la nefumători. În cele mai multe cazuri, magnitudinea acestor expuneri profesionale asupra riscului de BPOC este, probabil, substanțial mai puțin importantă decât efectul fumatului.

POLUAREA ATMOSFERICĂ

Anumiți cercetători au raportat accentuarea simptomelor respiratorii la persoanele care trăiesc în mediul urban comparativ cu zonele rurale, ceea ce poate fi corelat cu poluarea crescută în cazul așezărilor urbane. Totuși, relația dintre poluarea aerului și obstrucția cronică a fluxului aerian rămâne nedovedită. Expunerea prelungită la fumul produs de combustia biomaselor – un mod obișnuit de a găti în anumite țări – pare, de asemenea, să fie un factor de risc semnificativ pentru BPOC în rândul femeilor din aceste țări. Totuși, la cele mai multe populații, poluarea aerului înconjurător este mult mai puțin importantă ca factor de risc pentru BPOC decât fumatul.

EXPUNEREA LA FUMATUL PASIV

Expunerea copilului la fumul maternal determină reducerea semnificativă a dezvoltării pulmonare. În uter, expunerea la fumatul tutunului contribuie, de asemenea, la reducerea semnificativă a funcției pulmonare postnatale. Deși expunerea pasivă la fumat a fost asociată cu reducerea funcției pulmonare, importanța acestui factor de risc la dezvoltarea reducerii severe a funcției pulmonare în BPOC rămâne incertă.

CONSIDERAȚII GENETICE

Deși fumatul țigărilor este principalul factor de risc de mediu pentru dezvoltarea BPOC, dezvoltarea obstrucției fluxului aerian la fumători este foarte variabilă. Deficiența severă de α_1 antitripsină (α_1AT) este un

Scanned with OKEN Scanner

factor de risc genetic dovedit pentru BPOC; sunt numeroase dovezi că există și alți determinanți genetici.

Deficiența de α_1 antitripsină

Au fost descrise multe variante ale locusului inhibitorului protează (IP sau SERPINA1) care codifică α_1AT. Alela M comună este asociată cu un nivel normal de α_1AT. Alela S, asociată cu niveluri ușor scăzute de α_1AT, și alela Z, asociată cu niveluri semnificativ scăzute de α_1AT, apar de asemenea cu frecvențe >1% în cea mai mare parte a populației albe. Puțini indivizi moștenesc alele nule, care conduc la absența oricărei producții de α_1AT, printr-o colecție eterogenă de mutații. Indivizii cu două alele Z sau una Z și una nulă sunt menționați ca Pi^Z, care este cea mai obișnuită formă de deficiență severă de α_1AT.

Deși doar 1-2% din pacienții cu BPOC sunt descoperiți cu deficiență severă de α_1AT ca o cauză care contribuie la BPOC, acești pacienți demonstrează că factorii genetici pot avea o influență profundă asupra susceptibilității de a dezvolta BPOC. Invizii Pi^Z dezvoltă deseori BPOC cu debut precoce, dar eroarea de prejudecată din seriile publicate de indivizi Pi^Z – ce au inclus de obicei mulți subiecți Pi^Z care au fost testați pentru deficiența α_1AT, deoarece au avut BPOC – înseamnă că fracția indivizilor Pi^Z care vor dezvolta BPOC și distribuția vârstei de debut pentru dezvoltarea BPOC la subiecții Pi^Z rămân necunoscute. Aproximativ 1 din 3 000 de persoane în Statele Unite moștenește deficiență α_1AT, dar doar o mică parte a acestora a fost recunoscută. Testul de laborator folosit cel mai frecvent pentru screeningul deficienței de α_1AT este dozarea nivelului imunologic de α_1AT în ser (vezi „Teste de laborator").

Un procent semnificativ al variabilității funcției pulmonare în rândul indivizilor Pi^Z este explicat prin fumat; fumătorii cu deficiență severă de α_1AT dezvoltă mult mai probabil BPOC la vârste mici. Totuși, dezvoltarea BPOC la subiecții Pi^Z, chiar actuali sau foști fumători, nu este absolută. În rândul nefumătorilor Pi^Z, a fost observată o variabilitate impresionantă în ceea ce privește dezvoltarea obstrucției fluxului aerian. Astmul și sexul masculin par de asemenea să crească riscul de BPOC la subiecții Pi^Z. Probabil, la această variabilitate contribuie și alți factori genetici și/sau de mediu.

Tratamentul specific, sub forma terapiei de augmentare a α_1AT, este disponibil pentru deficiența severă de α_1AT sub formă de infuzie *i.v.* săptămânală (vezi „Tratament" mai jos).

Riscul bolii pulmonare la indivizii Pi^{MZ} heterozigoți, care au niveluri serice intermediare de α_1AT (~60% din nivelurile de Pi^{MM}), este controversat. Deși anchetele generației anterioare nu au arătat în mod tipic rate crescute de obstrucție a fluxului aerian la indivizii Pi^{MZ} comparativ cu cei Pi^{MM}, studiile caz-control care au comparat pacienții cu BPOC cu subiecții de control au descoperit uzual un exces de genotipuri Pi^{MZ} în grupul pacienților cu BPOC. Mai multe studii recente populaționale mari au sugerat că subiecții Pi^{MZ} prezintă risc ușor crescut pentru dezvoltarea obstrucției fluxului aerian, dar rămâne neclar dacă toți subiecții Pi^{MZ} prezintă risc ușor crescut pentru BPOC sau dacă un subgrup de subiecți Pi^{MZ} au risc substanțial crescut pentru BPOC din cauza altor factori genetici sau de mediu.

Alți factori de risc genetici

Studiile măsurătorilor funcției pulmonare realizate pe eșantioane din populația generală au sugerat că factori genetici, alții decât tipul Pi, influențează variația funcției pulmonare. A fost demonstrată și agregarea familială a obstrucției fluxului respirator în familiile cu pacienți cu BPOC.

Studii asociative au comparat distribuția variantelor în genele candidate ipotetic a fi implicate în dezvoltarea BPOC la pacienții cu BPOC și la subiecții de control. Totuși, rezultatele au fost destul de inconsistente, deseori din cauza studiilor de putere mică. Oricum, un studiu asociativ recent cuprinzând 8 300 de pacienți și 7 cohorte separate a descoperit că alela minoră SNP a *MMP12* (rs2276109) asociată cu scăderea expresiei MMP-12 a avut un efect pozitiv asupra funcției pulmonare la copiii cu astm și la adulții fumători. Studii recente de asociere a întregului genom au identificat mai multe locusuri BPOC, inclusiv o regiune lângă gena pentru HHIP (*hedgehog-interacting protein*), pe cromozomul 4, și un grup de gene pe cromozomul 15 (inclusiv componentele receptorului nicotinic pentru acetilcolină) care, probabil, conțin determinați de susceptibilitate la BPOC, dar determinanții genetici specifici în aceste regiuni nu au fost încă identificați definitiv.

ISTORICUL NATURAL

Efectele fumatului de țigări asupra funcției pulmonare par să depindă de intensitatea expunerii la fumat, intervalul expunerii în timpul creșterii și funcția pulmonară de bază a individului; alți factori de mediu pot avea efecte asemănătoare. Cele mai multe persoane urmează o traiectorie constantă de creștere a funcției pulmonare pe parcursul dezvoltării în timpul copilăriei și adolescenței, urmată de un declin gradual odată cu înaintarea în vârstă. Indivizii par a urmări cuartilele funcției pulmonare bazate pe factori de mediu și genetici care îi plasează pe trasee diferite. Riscul de eventuală mortalitate prin BPOC este strâns asociat cu niveluri reduse ale VEMS. Descrierea grafică a istoricului natural al BPOC este reprezentată ca o funcție a influențelor asupra curbelor de evoluție a VEMS în **Fig. 18-2**. Decesul sau dizabilitatea prin BPOC pot rezulta din rate normale ale declinului după o fază de creștere redusă (curba *C*), o inițiere precoce a declinului funcției pulmonare după creșterea normală (curba *B*) sau un declin accelerat după creșterea normală (curba *D*). Rata declinului funcției pulmonare poate fi influențată prin modificarea

Scanned with OKEN Scanner

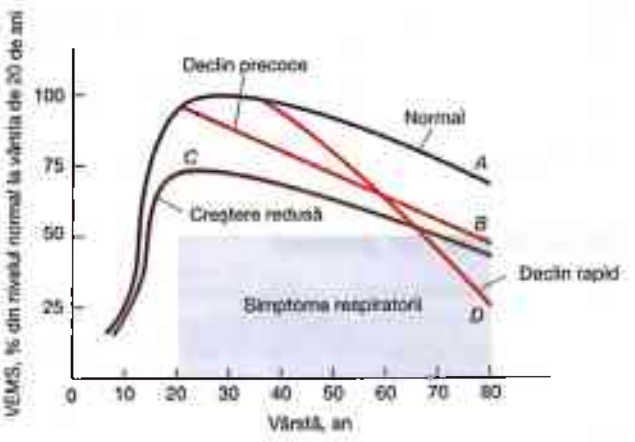


FIGURA 18-2
Curbe ipotetice de evoluție a VEMS pentru indivizi, pe parcursul duratei de viață. Tiparul normal de creștere și declin odată cu vârsta este indicat de curba *A*. VEMS redus semnificativ (<65% din valoarea prezisă la vârsta de 20 de ani) se poate dezvolta dintr-o rată normală de declin după o fază de creștere redusă a funcției pulmonare (curba *C*), inițierea precoce a declinului funcției pulmonare după creșterea normală (curba *B*) sau declinul accelerat după creșterea normală (curba *D*). (Din B Rijcken: *Dizertație de doctorat*, p 133, Universitatea Groningen, 1991, cu permisiune.)

expunerilor din mediu (ex. renunțatul la fumat), încetarea fumatului la o vârstă mai mică oferind un efect benefic mai mare decât încetarea fumatului după ce s-au dezvoltat deja reduceri însemnate ale funcției pulmonare. Factorii genetici probabil contribuie la nivelul funcției pulmonare atins în timpul creșterii și la rata de declin a răspunsului la fumat și potențial și la alți factori de mediu.

FIZIOPATOLOGIE

Reducerea persistentă a ratei debitului expirator forțat este cea mai tipică constatare în BPOC. Apar și creșteri ale volumului rezidual și ale raportului volum rezidual/capacitate pulmonară totală, distribuția neuniformă a ventilației și nepotrivirea ventilație-perfuzie.

OBSTRUCȚIA FLUXULUI AERIAN

Limitarea fluxului aerian, cunoscută și ca obstrucția fluxului aerian, este determinată tipic prin spirometrie, care implică manevre de expirație forțată după ce subiectul a inspirat până la capacitatea pulmonară totală. Parametrii-cheie obținuți din spirometrie includ VEMS și volumul total de aer expirat în timpul manevrei spirometrice totale (capacitate vitală forțată [CVF]). Pacienții cu obstrucția fluxului aerian corelată cu BPOC au raportul VEMS/CVF redus cronic. Spre deosebire de astm, VEMS redus din BPOC arată rareori răspunsuri mari la bronhodilatatoare inhalatorii, deși ameliorările de până la 15% sunt obișnuite. Pacienții astmatici pot dezvolta, de asemenea, obstrucție cronică a fluxului aerian (incomplet reversibilă).

Fluxul aerian în timpul expirației forțate este rezultatul balanței dintre reculul elastic al plămânilor care împing fluxul și rezistența căilor aeriene care limitează fluxul. În plămânii normali, precum și în cei afectați de BPOC, fluxul expirator maximal se diminuează pe măsură ce plămânii se golesc, din cauză că parenchimul pulmonar oferă reculul elastic progresiv mai mic și deoarece aria transversală a căilor aeriene scade, crescând rezistența la fluxul respirator. Scăderea fluxului, care coincide cu scăderea volumului pulmonar, este evidentă pe panta expiratorie a curbei flux-volum. În stadiile incipiente ale BPOC, anomalia fluxului aerian este evidentă doar la volume pulmonare egale cu sau sub capacitatea reziduală funcțională (mai aproape de volumul rezidual), apărând ca o porțiune scobită inferior a pantei descendente a curbei volum-flux. În boala mai avansată, întreaga curbă are debit expirator scăzut comparativ cu normalul.

HIPERINFLAȚIA

Volumele pulmonare sunt evaluate de obicei prin testele funcționale pulmonare. În BPOC există deseori „sechestrare de aer" (creșterea volumului rezidual crescut și a raportului volum rezidual/capacitate pulmonară totală) și hiperinflație pregresivă (capacitate pulmonară totală crescută) târziu în evoluția bolii. Hiperinflația toracelui în timpul respirației normale conservă debitul aerian expirator maxim, deoarece, pe măsură ce volumul pulmonar crește, presiunea reculului elastic crește, iar căile aeriene se măresc, astfel că rezistența căilor respiratorii scade.

În ciuda compensării obstrucției aeriene, hiperinflația poate împinge diafragmul într-o poziție aplatizată cu un număr de efecte adverse. Primul, prin scăderea zonei de apoziție dintre diafragmă și peretele abdominal, presiunea abdominală pozitivă din timpul inspirației nu este aplicată eficient pe peretele toracic, perturbând mișcarea cutiei toracice și deteriorând inspirația. Al doilea, din cauză că fibrele musculare ale diafragmului aplatizat sunt mai scurte decât cele ale diafragmei curbate normal, acestea sunt mai puțin capabile de a genera presiuni inspiratorii decât în mod normal. Al treilea, diafragmul aplatizat (cu rază de curbură crescută, *r*) trebuie să genereze o tensiune mai mare (*t*) pentru a dezvolta presiunea transpulmonară (*p*) necesară producerii respirației normale. Aceasta rezultă din legea lui Laplace, $p=2t/r$. De asemenea, din cauza distensiei cutiei toracice dincolo de volumul de repaus normal, în timpul respirației normale, mușchii inspiratori trebuie să lucreze pentru a depăși rezistența cavității toracice spre inflație ulterioară în loc să câștige asistența normală din reculul peretelui toracic spre exterior, spre valoarea volumului său de repaus.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

SCHIMBUL DE GAZE

Deși există o variabilitate considerabilă în relația dintre VEMS și alte anomalii fiziologice în BPOC, pot fi făcute anumite generalizări. Pa_{O2} rămâne de obicei aproape normală până când VEMS este scăzut la ~50% din valoarea prezisă și chiar valori ale VEMS mult mai mici pot fi asociate cu Pa_{O2} normală cel puțin în repaus. Nu este așteptată creșterea nivelului arterial de dioxid de carbon (Pa_{CO2}) dacă VEMS nu este <25% din prezis și chiar și atunci poate să nu apară. Hipertensiunea pulmonară, suficient de severă pentru a cauza cord pulmonar și insuficiență ventriculară dreaptă din cauza BPOC, apare tipic la indivizii care au scăderi însemnate ale VEMS (<25% din prezis) și hipoxemie cronică (Pa_{O2} <55 mmHg); în orice caz, dovezi recente sugerează că anumiți pacienți vor dezvolta hipertensiune pulmonară semnificativă independent de severitatea BPOC.

Ventilația neuniformă și nepotrivirea ventilație-perfuzie sunt caracteristicile BPOC, reflectând natura eterogenă a procesului bolii în căile aeriene și parenchimul pulmonar. Studiile fiziologice sunt concordante cu multiplele compartimente parenchimatoase ce au rate diferite de ventilație din cauza diferențelor regionale privind complianța și rezistența căilor respiratorii. Nepotrivirea ventilație-perfuzie reprezintă cauza pentru cea mai mare parte a reducerii Pa_{O2} care apare în BPOC; șuntarea este minimală. Aceste constatări explică eficacitatea creșterilor modeste ale oxigenului inspirat în tratarea hipoxemiei din cauza BPOC și astfel nevoia de a lua în considerare alte probleme în afara BPOC când hipoxemia este dificil de corectat cu niveluri modeste de oxigen suplimentar la pacienții cu BPOC.

MORFOPATOLOGIE

Expunerea la fumat poate afecta căile aeriene mari, căile aeriene mici (diametru ≤2 mm) și alveolele. Modificările din căile aeriene mari cauzează tuse și spută, în timp ce acelea din căile aeriene mici și alveole sunt responsabile pentru alterările fiziologice. Emfizemul și patologia căilor aeriene mici sunt deopotrivă prezente la cele mai multe persoane cu BPOC; totuși, nu par a fi corelate mecanic una cu cealaltă, iar contribuția lor relativă la obstrucție variază de la o persoană la alta.

CĂILE RESPIRATORII MARI

Fumatul produce deseori mărirea glandelor mucoase și hiperplazia celulelor caliciforme conducând la tuse și producție de mucus care definesc bronșita cronică, dar aceste anomalii nu sunt corelate cu limitarea fluxului de aer. Celulele caliciforme nu cresc doar numeric, ci și se extind în arborele bronșic. Bronșiile de asemenea suferă metaplazie scuamoasă, predispunând la carcinogeneză și perturbarea clearance-ului mucociliar. Deși nu la fel de pregnant ca în astm, pacienții pot avea hipertrofia mușchilor netezi și hiperactivitate bronșică, ce conduc la limitarea fluxului aerian. Influxul de neutrofile a fost asociat cu sputa purulentă din infecțiile tractului respirator superior. Independent de activitatea sa proteolitică, elastaza neutrofilă este printre cei mai potenți secretagogi identificați.

CĂILE RESPIRATORII MICI

Locul major al rezistenței crescute la cei mai mulți indivizi cu BPOC este în căile respiratorii cu diametru ≤2 mm. Modificările celulare caracteristice includ metaplazia celulelor caliciforme, cu aceste celulele secretoare de mucus înlocuind celulele Clara secretoare de surfactant. Infiltrarea fagocitelor mononucleare este, de asemenea, predominantă. Poate fi prezentă hipertrofia mușchilor netezi. Aceste anomalii pot cauza îngustare luminală prin fibroză, exces de mucus, edem și infiltrare celulară. Reducerea surfactantului poate crește tensiunea superficială la interfața aer-țesut, predispunând la îngustarea căilor respiratorii sau colaps. Bronșiolita respiratorie cu celule inflamatorii mononucleare colectate în țesutul distal al căilor aeriene distale poate cauza distrugere proteolitică a fibrelor elastice în bronhiolele respiratorii și ducturile alveolare, unde fibrele sunt concentrate ca inele în jurul intrărilor alveolare.

Deoarece permeabilitatea căilor aeriene mici este menținută de parenchimul pulmonar înconjurător care oferă tracțiune radială asupra bronhiolelor la punctele atașamentului de septul alveolar, pierderea atașamentelor bronhiolare ca rezultat al distrucției matricii extracelulare poate cauza distorsiunea și îngustarea căilor respiratorii din BPOC.

PARENCHIMUL PULMONAR

Emfizemul este caracterizat prin distrucția spațiilor aeriene în care se produce schimbul de gaze, adică bronhiolele respiratorii, ducturile alveolare și alveolele. Peretele lor devine perforat și mai târziu obliterat, cu coalescența spațiilor aeriene mici distincte în spații anormale mult mai mari. Macrofagele se acumulează în bronhiole respiratorii la toți fumătorii tineri. Lichidul de lavaj bronhoalveolar de la aceste persoane conține aproximativ de 5 ori mai multe macrofage decât lavajul obținut de la nefumători. În lichidul de lavaj de la fumători, macrofagele sunt >95% din numărul total al celulelor, iar neutrofilele, aproape absente în lavajul nefumătorilor, reprezintă 1-2% din celule. Limfocitele T, în particular celulele CD8+, sunt de asemenea crescute în spațiul alveolar al fumătorilor.

Emfizemul este clasificat în tipuri morfopatologice distincte, cel mai important fiind centroacinar și panacinar. *Emfizemul centroacinar*, tipul cel mai frecvent asociat cu fumatul, este caracterizat de mărirea spațiilor aeriene descoperite (inițial) în asociere cu bronhiole respiratorii. Emfizemul centroacinar este, de obicei, mai accentuat în lobii superiori și segmentele superioare ale lobilor inferiori și deseori este destul de focal. *Emfizemul panacinar* se referă

SCHIMBUL DE GAZE

Deși există o variabilitate considerabilă în relația dintre VEMS și alte anomalii fiziologice în BPOC, pot fi făcute anumite generalizări. Pa_{O2} rămâne de obicei aproape normală până când VEMS este scăzut la ~50% din valoarea prezisă și chiar valori ale VEMS mult mai mici pot fi asociate cu Pa_{O2} normală cel puțin în repaus. Nu este așteptată creșterea nivelului arterial de dioxid de carbon (Pa_{CO2}) dacă VEMS nu este <25% din prezis și chiar și atunci poate să nu apară. Hipertensiunea pulmonară, suficient de severă pentru a cauza cord pulmonar și insuficiență ventriculară dreaptă din cauza BPOC, apare tipic la indivizii care au scăderi însemnate ale VEMS (<25% din prezis) și hipoxemie cronică (PaO_2 <55 mmHg); în orice caz, dovezi recente sugerează că anumiți pacienți vor dezvolta hipertensiune pulmonară semnificativă independent de severitatea BPOC.

Ventilația neuniformă și nepotrivirea ventilație-perfuzie sunt caracteristicile BPOC, reflectând natura eterogenă a procesului bolii în căile aeriene și parenchimul pulmonar. Studiile fiziologice sunt concordante cu multiplele compartimente parenchimatoase ce au rate diferite de ventilație din cauza diferențelor regionale privind complianța și rezistența căilor respiratorii. Nepotrivirea ventilație-perfuzie reprezintă cauza pentru cea mai mare parte a reducerii PaO_2 care apare în BPOC; șuntarea este minimală. Aceste constatări explică eficacitatea creșterilor modeste ale oxigenului inspirat în tratarea hipoxemiei din cauza BPOC și astfel nevoia de a lua în considerare alte probleme în afara BPOC când hipoxemia este dificil de corectat cu niveluri modeste de oxigen suplimentar la pacienții cu BPOC.

MORFOPATOLOGIE

Expunerea la fumat poate afecta căile aeriene mari, căile aeriene mici (diametru ≤2 mm) și alveolele. Modificările din căile aeriene mari cauzează tuse și spută, în timp ce acelea din căile aeriene mici și alveole sunt responsabile pentru alterările fiziologice. Emfizemul și patologia căilor aeriene mici sunt deopotrivă prezente la cele mai multe persoane cu BPOC; totuși, nu par a fi corelate mecanic una cu cealaltă, iar contribuția lor relativă la obstrucție variază de la o persoană la alta.

CĂILE RESPIRATORII MARI

Fumatul produce deseori mărirea glandelor mucoase și hiperplazia celulelor caliciforme conducând la tuse și producție de mucus care definesc bronșita cronică, dar aceste anomalii nu sunt corelate cu limitarea fluxului de aer. Celulele caliciforme nu cresc doar numeric, ci și se extind în arborele bronșic. Bronșiile de asemenea suferă metaplazie scuamoasă, predispunând la carcinogeneză și perturbarea clearance-ului mucociliar. Deși nu la fel de pregnant ca în astm, pacienții pot avea hipertrofia mușchilor netezi și hiperactivitate bronșică, ce conduc la limitarea fluxului aerian. Influxul de neutrofile a fost asociat cu sputa purulentă din infecțiile tractului respirator superior. Independent de activitatea sa proteolitică, elastaza neutrofilă este printre cei mai potenți secretagogi identificați.

CĂILE RESPIRATORII MICI

Locul major al rezistenței crescute la cei mai mulți indivizi cu BPOC este în căile respiratorii cu diametru ≤2 mm. Modificările celulare caracteristice includ metaplazia celulelor caliciforme, cu aceste celulele secretoare de mucus înlocuind celulele Clara secretoare de surfactant. Infiltrarea fagocitelor mononucleare este, de asemenea, predominantă. Poate fi prezentă hipertrofia mușchilor netezi. Aceste anomalii pot cauza îngustare luminală prin fibroză, exces de mucus, edem și infiltrare celulară. Reducerea surfactantului poate crește tensiunea superficială la interfața aer-țesut, predispunând la îngustarea căilor respiratorii sau colaps. Bronșiolita respiratorie cu celule inflamatorii mononucleare colectate în țesutul distal al căilor aeriene distale poate cauza distrugere proteolitică a fibrelor elastice în bronhiolele respiratorii și ducturile alveolare, unde fibrele sunt concentrate ca inele în jurul intrărilor alveolare.

Deoarece permeabilitatea căilor aeriene mici este menținută de parenchimul pulmonar înconjurător care oferă tracțiune radială asupra bronhiolelor la punctele atașamentului de septul alveolar, pierderea atașamentelor bronhiolare ca rezultat al distrucției matricii extracelulare poate cauza distorsiunea și îngustarea căilor respiratorii din BPOC.

PARENCHIMUL PULMONAR

Emfizemul este caracterizat prin distrucția spațiilor aeriene în care se produce schimbul de gaze, adică bronhiolele respiratorii, ducturile alveolare și alveolele. Peretele lor devine perforat și mai târziu obliterat, cu coalescența spațiilor aeriene mici distincte în spații anormale mult mai mari. Macrofagele se acumulează în bronhiole respiratorii la toți fumătorii tineri. Lichidul de lavaj bronhoalveolar de la aceste persoane conține aproximativ de 3 ori mai multe macrofage decât lavajul obținut de la nefumători. În lichidul de lavaj de la fumători, macrofagele sunt >95% din numărul total al celulelor, iar neutrofilele, aproape absente în lavajul nefumătorilor, reprezintă 1-2% din celule. Limfocitele T, în particular celulele CD8+, sunt de asemenea crescute în spațiul alveolar al fumătorilor.

Emfizemul este clasificat în tipuri morfopatologice distincte, cel mai important fiind centroacinar și panacinar. *Emfizemul centroacinar*, tipul cel mai frecvent asociat cu fumatul, este caracterizat de mărirea spațiilor aeriene descoperite (inițial) în asociere cu bronhiole respiratorii. Emfizemul centroacinar este, de obicei, mai accentuat în lobii superiori și segmentele superioare ale lobilor inferiori și deseori este destul de focal. *Emfizemul panacinar* se referă

Scanned with OKEN Scanner

la spații aeriene anormal de mari, în mod egal distribuite în și de-a lungul unităților acinare. Emfizemul panacinar este de obicei observat la pacienții cu deficiențe de α_1AT, și are predilecție pentru lobii inferiori. Deosebirile între emfizemul centroacinar și cel panacinar sunt interesante și pot în cele din urmă să fie prezentate ca având mecanisme patogenice diferite. Totuși, varietatea emfizemului corelat cu fumatul este de obicei mixtă, în special în cazurile avansate, iar aceste clasificări patologice nu sunt utile în îngrijirea pacienților cu BPOC.

PATOGENEZĂ

Limitarea fluxului aerian, modificarea fiziologică majoră în BPOC, poate rezulta deopotrivă din obstrucția căilor aeriene și emfizem, așa cum s-a arătat anterior. Constatările morfopatologice care pot contribui la obstrucție sunt descrise anterior, dar importanța lor relativă este necunoscută. Fibroza care înconjoară căile aeriene mici pare a contribui semnificativ. Mecanismele care conduc la acumularea colagenului în jurul căilor aeriene, în ciuda activității crescute a colagenazei, rămân o enigmă. Deși pare contraintuitiv, există mai multe mecanisme potențiale prin care o proteinază poate predispune la fibroză, inclusiv activarea proteolitică a factorului de creștere transformator β (TGF-β). În mare parte din cauza similitudinii mai mari a spațiilor aeriene animale față de căile respiratorii umane, cunoaștem mult mai multe despre mecanismele implicate în emfizem decât în obstrucția căilor aeriene mici.

Paradigma dominantă a patogenezei emfizemului cuprinde patru evenimente interrelaționate (Fig. 18-3): (1) Expunerea cronică la fumat poate conduce la recrutarea celulelor inflamatorii în spațiile aeriene terminale ale plămânului. (2) Aceste celule inflamatorii eliberează proteinaze elastolitice care deteriorează matricea extracelulară a plămânului. (3) Moartea celulelor structurale este cauzată de stresul oxidativ și pierderea atașamentului matrice-celulă. (4) Repararea ineficientă a elastinei și a altor componente ale matricei extracelulare conduce la mărirea spațiului aerian, care definește emfizemul pulmonar.

IPOTEZA ELASTAZĂ-ANTIELASTAZĂ

Elastina, principalul component al fibrelor elastice, este un component puternic stabil al matricei extracelulare care este crucial pentru integritatea plămânului. Ipoteza elastază-antielastază propusă la mijlocul anilor 1960 afirmă că echilibrul dintre enzimele care degradează elastina și inhibitorii lor determină susceptibilitatea plămânului la distrugere, rezultând mărirea spațiului aerian. Această ipoteză a fost bazată pe observații clinice: pacienții cu deficiență genetică de α_1AT, inhibitorul proteinazei serice elastaza neutrofilică, au prezentat risc crescut de emfizem, iar instilarea de elastaze, inclusiv elastaza neutrofilică, la animale de experiență a condus la emfizem. Ipoteza elastază-antielastază

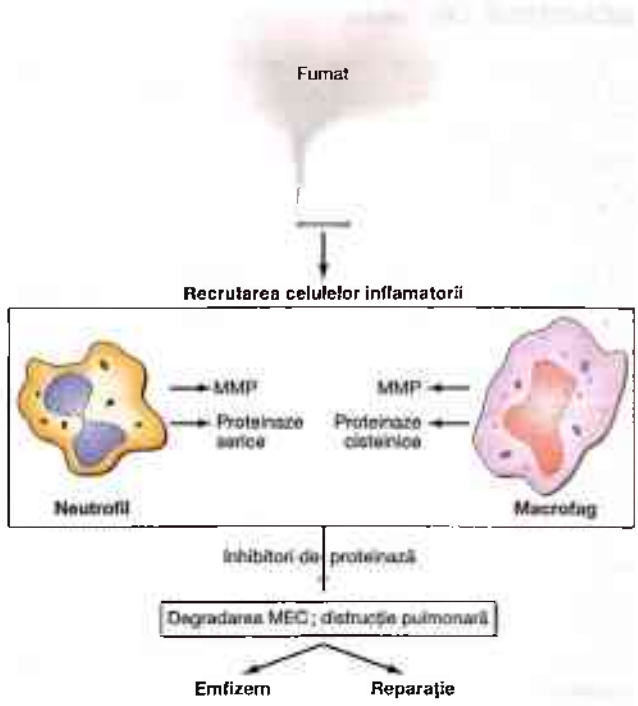


FIGURA 18-3
Patogeneza emfizemului. După expunerea pe termen lung la fumat, celulele inflamatorii sunt recrutate în plămân; acestea eliberează proteinaze în exces de inhibitori, iar dacă reparația este anormală, acest lucru conduce la destructurarea și mărirea spațiului aerian sau emfizem. MEC, matrice extracelulară; MMP, metaloproteinază matricială.

rămâne un mecanism predominant pentru dezvoltarea emfizemului. Totuși, ulterior a fost descoperită o rețea complexă de celule imune și inflamatorii și proteinaze adiționale care contribuie la emfizem.

INFLAMAȚIA ȘI PROTEOLIZA MATRICEI EXTRACELULARE

În circumstanțe normale, macrofagele patrulează prin spațiul aerian inferior. După expunerea la oxidanții din fumul de țigară, macrofagele devin activate, producând proteinaze și chemokine care atrag alte celule inflamatorii. Un mecanism al activării macrofagelor apare prin inactivarea indusă de oxidanți a histon dezacetilazei-2, schimbând balanța înspre acetilat sau pierderea cromatinei, expunând locurile factorului nuclear κB și conducând la transcripția metaloproteinazelor matriciale, citokinelor proinflamatorii, precum interleukina 8 (IL-8) și factorul de necroză tumorală α (TNF-α); aceasta conduce la recrutarea neutrofilelor. Celulele T CD8+ sunt, de asemenea, recrutate ca răspuns la fumul de țigară și eliberează proteina indusă de interferon – 10 (IP-10, CXCL-7) care, la rândul său, conduce la producerea elastazei macrofagice (metaloproteinaza matricială 12 [MMP-12]. Metaloproteinazele matriciale

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

și proteinazele serice, cel mai notabil elastaza neutrofilică, lucrează împreună prin degradarea inhibitorului celuilalt, conducând la distrugerea plămânului. Produșii de clivaj proteolitic servesc, de asemenea, drept chemokină macrofagică, alimentând această buclă distructivă de feedback pozitiv.

Mecanismele autoimune au fost recent identificate în BPOC și pot stimula progresia bolii. La pacienți, în special la cei cu boală avansată, sunt prezente celule B în număr crescut și foliculi limfoizi. Au fost descoperiți și anticorpi împotriva fragmentelor de elastină; au fost detectați autoanticorpi IgG cu aviditate pentru epiteliul pulmonar și potențial de a media citotoxicitatea.

Pierderea cililor din epiteliul căilor aeriene, indusă de fumat și afectarea fagocitozei macrofagice concomitente, predispune la infecție bacteriană cu neutrofilie. În boala pulmonară de stadiu terminal, târziu după încetarea fumatului rămâne un răspuns inflamator exuberant, sugerând că mecanismele inflamației induse de fumat, care inițiază boala, diferă de mecanismele care susțin inflamația după încetarea fumatului.

Moartea celulară

Mărirea spațiului aerian cu pierderea unităților alveolare necesită evident dispariția deopotrivă a matricei extracelulare și a celulelor. Moartea celulară poate apărea ca urmare a creșterii stresului oxidativ direct din fumul de țigară și din inflamație. Modelele animale au folosit moartea celulelor epiteliale și endoteliale ca mijloc de a genera mărirea temporară a spațiului aerian. Absorbția celulelor apoptotice de către macrofage conduce la producerea factorilor de creștere și atenuează inflamația, stimulând reparația pulmonară. Fumul de țigară deteriorează absorbția celulelor apoptotice în macrofage, limitând procesele reparatorii.

Reparația ineficientă

Capacitatea plămânului adult de a repara alveolele deteriorate pare limitată. Este improbabil ca procesul de septare, care este responsabil pentru alveologeneză în timpul dezvoltării plămânului, să poate fi reinițiat. Capacitatea celulelor stem de a repopula plămânul este cercetată în prezent. Pare dificil pentru o persoană adultă să restabilească o matrice extracelulară adecvată, în special fibrele elastice funcționale.

PREZENTARE CLINICĂ

ANAMNEZĂ

Cele mai obișnuite trei simptome ale BPOC sunt tusea, producția de spută și dispneea de efort. Mulți pacienți au asemenea simptome timp de luni sau ani înainte de a solicita consultație medicală. Deși dezvoltarea obstrucției fluxului aerian este un proces gradual, mulți pacienți datează debutul bolii lor în momentul unei afecțiuni acute sau al unei exacerbări. O anamneză atentă indică, totuși, de obicei prezența simptomelor anterior exacerbării acute. Dezvoltarea dispneei de efort, deseori descrisă ca efort respirator crescut, sete de aer sau gâfâit, poate fi insidioasă. Este cel mai bine evidențiată printr-o anamneză atentă, concentrată pe activitățile fizice tipice și pe cum s-a modificat capacitatea pacientului de a le realiza. Activitățile care implică folosirea semnificativă a brațului, în special la nivelul sau deasupra umărului, sunt în mod special dificile pentru pacienții cu BPOC. Invers, activitățile care permit pacientului să blocheze brațele și să folosească musculatura respiratorie accesorie sunt mai bine tolerate. Exemple de asemenea activități includ împingerea unui cărucior de cumpărături, mersul pe banda de alergat sau împingerea unui cărucior cu rotile. Pe măsură ce BPOC avansează, principala caracteristică este agravarea dispneei de efort cu intruziune crescută asupra abilității de a realiza activități profesionale sau de timp liber. În cele mai avansate stadii, pacienții au dispnee la activități simple ale vieții cotidiene.

Agravarea obstrucției fluxului de aer se însoțește de o frecvență crescută a exacerbărilor (descrise mai jos). Pacienții pot dezvolta și hipoxemie de repaus și pot necesita instituirea suplimentării cu oxigen.

EXAMEN FIZIC

În stadiile inițiale ale BPOC, pacienții au de obicei un examen fizic complet normal. Fumătorii actuali pot avea semnele fumatului activ, inclusiv un miros de fum sau colorația nicotinică a unghiilor. La pacienții cu boală mai severă, la examenul fizic se constată prelungirea fazei expiratorii și posibil și wheezing expirator. În plus, semnele de hiperinflație includ torace în formă de butoi și volume pulmonare mărite cu excursie diafragmatică redusă, evaluată prin percuție. Pacienții cu obstrucție severă a fluxului aerian pot prezenta și utilizarea mușchilor respiratori accesori, poziția caracteristică „trepied" pentru a facilita acțiunea mușchilor sternocleidomastoidieni, scaleni și intercostali. Pacienții pot dezvolta cianoză, vizibilă pe buze și patul unghial.

Deși învățătura tradițională este că pacienții cu emfizem predominant, numiți „pufăitori roz" (*„pink puffers"*) sunt slabi și necianotici în repaus și utilizează predominant musculatura accesorie, iar pacienții cu bronșită cronică sunt mai probabil grei și cianotici (*„blue bloaters"*), dovezile curente demonstrează că cei mai mulți pacienți au elemente deopotrivă de bronșită și emfizem și examenul fizic nu diferențiază sigur cele două entități.

Boala avansată poate fi acompaniată de astenie generală, cu scădere semnificativă în greutate și pierdere bitemporală și difuză a țesutului adipos subcutanat. Acest sindrom a fost asociat cu absorbție orală inadecvată și niveluri crescute de citokine inflamatorii (TNF-α). Asemenea slăbire este un factor de prognostic slab independent în BPOC. Anumiți pacienți cu boală avansată au mișcări paradoxale spre interior a cutiei toracice în inspir (semnul Hoover), rezultatul alterării vectorului de contracție diafragmatică asupra cutiei toracice ca urmare a hiperinflației cronice.

Semnele de insuficiență cardiacă dreaptă clară, denumite *cord pulmonar*, sunt relativ rare, din momentul administrării oxigenoterapiei suplimentare.

Hipocratismul digital nu este un semn de BPOC, iar prezența sa trebuie să alerteze clinicianul să inițieze investigația cauzei. În această populație, dezvoltarea cancerului pulmonar este mai probabil explicația pentru hipocratismul nou apărut.

TESTE DE LABORATOR

Semnul distinctiv al BPOC este obstrucția fluxului de aer (discutată anterior). Testele funcționale pulmonare indică obstrucția fluxului aerian cu reducerea VEMS și VEMS/CVF (Cap. 5). Odată cu agravarea severității bolii, volumele pulmonare pot crește, rezultând o creștere a capacității pulmonare totale, a capacității reziduale funcționale și a volumului rezidual. La pacienții cu emfizem, capacitatea de difuziune poate fi redusă, reflectând distrugerea caracteristică a parenchimului pulmonar în această boală. Gradul obstrucției fluxului aerian este un factor prognostic important în BPOC și stă la baza clasificării redundante a Inițiativei Globale pentru Bolile Pulmonare (*Global Initiative for Lung Disease* – GOLD) (**Tabelul 18-1**). Mai recent s-a arătat că un index multifactorial ce încorporează obstrucția fluxului aerian, performanța de efort, dispneea și indicele de masă corporală este un predictor mai bun al ratei de mortalitate decât funcția pulmonară singură.

Gazometria arterială și oximetria pot demonstra hipoxemia de repaus sau de efort. Gazometria arterială oferă informații suplimentare despre ventilația alveolară și statusul acido-bazic prin măsurarea P_{CO2} și pH. Modificarea pH-ului în funcție de P_{CO2} este 0,08 unități/10 mmHg acut și 0,03 unități/10 mmHg în starea cronică. Cunoașterea pH-ului arterial permite clasificarea insuficienței ventilatorii, definită ca P_{CO2} >45 mmHg, în afecțiuni acute sau cronice. Gazometria arterială este o componentă importantă a evaluării pacientului care prezintă simptome de exacerbare. Hematocritul crescut, la fel ca și prezența semnelor de hipertrofie ventriculară dreaptă, sugerează prezența hipoxemiei cronice.

Investigațiile radiografice pot ajuta la clasificarea tipului de BPOC. Bule evidente, paucitatea semnelor parenchimatoase sau hipertransparența sugerează prezența emfizemului. Volumele pulmonare crescute și aplatizarea diafragmului sugerează hiperinflație, dar nu oferă informații despre cronicitatea modificărilor. Tomografia computerizată (CT) este testul definitiv actual pentru stabilirea prezenței sau absenței emfizemului la subiecții vii (Fig. 18-4). Din perspectivă practică, CT face puține pentru influențarea terapiei BPOC, cu excepția persoanelor care iau în considerare terapia chirurgicală pentru boala lor (descrisă mai târziu).

Ghidurile recente au sugerat testarea pentru deficiența α_1AT la toți subiecții cu BPOC sau astm cu obstrucția cronică a fluxului aerian. Dozările nivelului seric de α_1AT este un test inițial rezonabil. Pentru subiecții cu niveluri scăzute de α_1AT, diagnosticul definitiv de deficiență de α_1AT necesită determinarea tipului de inhibitor de protează (IP). Aceasta este tipic realizată prin concentrarea izoelectrică a serului, ce reflectă genotipul la locusul IP pentru alelele comune, precum și multe din alelele IP rare. Genotiparea moleculară a ADN poate fi realizată pentru alelele IP comune (M, S și Z).

TRATAMENT Boala pulmonară obstructivă cronică

BPOC ÎN FAZA STABILĂ S-a demonstrat că doar trei intervenții – încetarea fumatului, oxigenoterapia la

TABELUL 18-1

CRITERIILE GOLD PENTRU SEVERITATEA BPOC

STADIUL GOLD	CARACTERISTICI
0: La risc	Spirometrie normală Simptome cronice (tuse, producție de spută)
I: BPOC ușoară	VEMS/CVF <70% VEMS ≥80% prezisă Cu sau fără simptome cronice (tuse, producție de spută)
II: BPOC moderată	VEMS/CVF <70% 30% ≤VEMS <80% prezisă (IIA: 50% ≤VEMS <80% prezisă) (IIB: 30% ≤VEMS <50% prezisă) Cu sau fără simptome cronice (tuse, producție de spută, dispnee)
III: BPOC severă	VEMS/CVF <70% VEMS <30% prezisă, sau prezența insuficienței respiratorii[a], ori semnele clinice de insuficiență cardiacă dreaptă

[a] Insuficiență respiratorie: Pa_{CO2}<8 kPa (60 mmHg) cu sau fără Pa_{CO2} >6,7 kPa (50 mmHg) în timpul respirației aerului la nivelul mării.

Abrevieri: GOLD, Global Unitiative for Lung Disease

Sursa: După RA Pauwels et al: *Am J Resp Crit Care Med* 163:1256, 2001.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

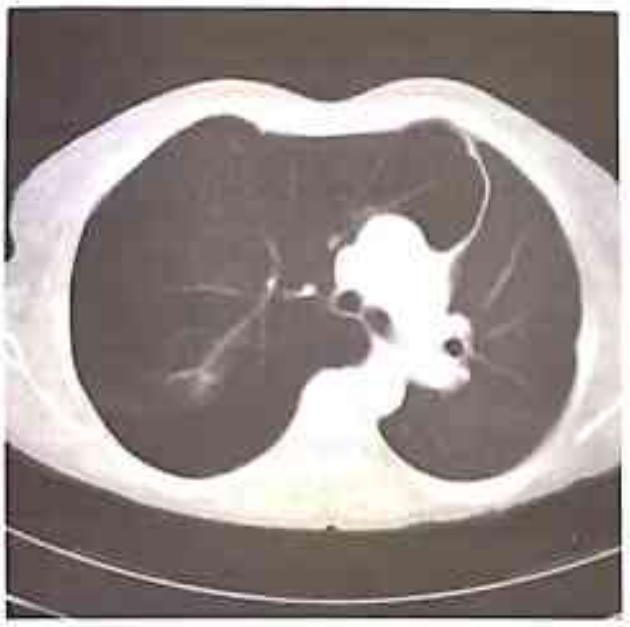


FIGURA 18-4
Scanare CT toracică a unui pacient cu BPOC care a suferit un transplant singular de plămân stâng. Se observă reducerea marcării parenchimului în plămânul drept (*partea stângă a figurii*) comparativ cu plămânul stâng, reprezentând distrucție emfizematoasă a plămânului și deplasare mediastinală spre stânga, indicator de hiperinflație.

pacienții hipoxemici cronici și chirurgia de reducere a volumului pulmonar la pacienți cu emfizem selectați – influențează istoricul natural al pacienților cu BPOC. Există în prezent dovada sugestivă, dar nu definitivă, că utilizarea glucocorticoizilor inhalatori poate modifica rata de mortalitate (dar nu și funcția pulmonară). Toate celelalte terapii curente sunt direcționate pe ameliorarea simptomelor și scăderea frecvenței și severității exacerbărilor. Instituirea acestor terapii trebuie să implice o evaluare a simptomelor, riscurilor potențiale, costurilor și beneficiilor terapiei. Aceasta trebuie urmată de o evaluare a răspunsului la terapie și trebuie luată decizia dacă se continuă sau nu tratamentul.

TRATAMENT FARMACOLOGIC

Stoparea fumatului S-a arătat că fumătorii de vârstă medie care au reușit cu succes să renunțe la fumat au prezentat o ameliorare semnificativă a ratei declinului funcției pulmonare, revenind la modificări anuale similare celor ale pacienților nefumători. Astfel, toți pacienții cu BPOC trebuie îndemnați ferm să renunțe și informați despre beneficiile renunțării. Dovezi din ce în ce mai puternice demonstrează că tratamentul farmacologic combinat cu abordările de susținere tradiționale îmbunătățesc considerabil șansele unei încetări cu succes a fumatului. Există trei abordări farmacologice principale ale problemei: bupropionul, dezvoltat la origine ca medicație antidepresivă, terapia de substituție a nicotinei, disponibilă ca gumă, plasturi transdermici, inhalator și spray nazal și vareniclina, un agonist/antagonist al receptorilor pentru acidul nicotinic. Recomandările actuale ale Chirurgului General al SUA sunt ca tuturor persoanelor fumătoare adulte și neînsărcinate care iau în calcul renunțarea să li se ofere farmacoterapie, în absența oricărei contraindicații de tratament.

Bronhodilatatoarele În general, bronhodilatatoarele sunt utilizate la pacienții cu BPOC pentru beneficiul simptomatic. Pentru administrarea medicației, este preferată calea inhalatorie deoarece incidența efectelor secundare este mai mică decât cea observată la utilizarea căii parenterale.

Agenții anticolinergici Bromura de ipratropiu ameliorează simptomele și produce îmbunătățirea acută a VEMS. Tiotropiul, un anticolinergic cu acțiune lungă, s-a demonstrat că ameliorează simptomele și reduce exacerbările. Studiile pentru ipratropiu și tiotropiu au eșuat în a demonstra că oricare din ele influențează rata de declin a VEMS Într-un amplu studiu clinic randomizat, a existat o tendință de reducere a ratei de mortalitate, la pacienții tratați cu tiotropiu, care a abordat, dar nu a atins, semnificația statistică. Efectele adverse sunt minore, iar o terapie de probă cu anticolinergice inhalatorii este recomandată la pacienții simptomatici cu BPOC.

Beta-agoniștii Aceștia oferă beneficiu simptomatic. Principalele efecte adverse sunt tremorul și tahicardia. β-agoniștii inhalatori cu durată de acțiune lungă, precum salmeterolul, au beneficii comparabile cu bromura de ipratropiu. Folosirea lor este mult mai convenabilă decât a agenților cu durată de acțiune scurtă. S-a demonstrat că adăugarea unui β-agonist la terapia anticolinergică inhalatorie oferă beneficii în creștere. Un raport recent privind astmul sugerează că acei pacienți, în special americanii africani, care utilizează β-agoniști cu acțiune lungă fără corticosteroizi inhalatori concomitent au risc crescut de deces din cauze respiratorii. Aplicabilitatea acestor informații la pacienții cu BPOC este neclară.

Glucocorticoizii inhalatori Deși un studiu recent a demonstrat un beneficiu evident al utilizării regulate a glucocorticoizilor inhalatori asupra ratei de declin a funcției pulmonare, alte studii bine coordonate randomizate nu au arătat aceasta. Pacienții studiați i-au inclus pe cei cu obstrucție a fluxului aerian ușoară spre severă și actuali, și foști fumători. Pacienții cu răspuns acut semnificativ la β-agoniștii inhalatori au fost excluși din multe asemenea studii, ceea ce poate avea impact asupra generalizării constatărilor. Utilizarea lor a fost asociată cu rate crescute de candidoză orofaringiană și de scădere a densității osoase. Informațiile disponibile sugerează că glucocorticoizii inhalatori reduc frecvența

exacerbărilor cu ~25%. Impactul corticosteroizilor inhalatori asupra ratelor de mortalitate din BPOC este controversat. O metaanaliză şi mai multe studii retrospective sugerează un beneficiu asupra mortalităţii, dar într-un studiu randomizat recent publicat, diferenţele între ratele mortalităţii au abordat, dar nu au atins, criteriile convenţionale pentru semnificaţie statistică. O probă cu glucocorticoizi inhalatori trebuie luată în calcul la pacienţii cu exacerbări frecvente, definite ca două sau mai multe pe an, şi la pacienţii care demonstrează o reversibilitate crescută acută prin răspuns la bronhodilatoarele inhalatorii.

Glucocorticoizii orali Utilizarea cronică a glucocorticoizilor orali pentru tratamentul BPOC nu este recomandată din cauza unui raport nefavorabil beneficiu/risc. Folosirea cronică a glucocorticoizilor orali este asociată cu efecte secundare semnificative, inclusiv osteoporoză, pierdere în greutate, cataractă, intoleranţă la glucoză şi risc crescut de infecţie. Un studiu recent a demonstrat că pacienţii cu întreruperea tratamentului cronic cu prednison în doză mică (~10 mg/zi) nu au prezentat niciun efect advers asupra frecvenţei exacerbărilor, calităţii vieţii corelate cu starea de sănătate sau funcţiei pulmonare. În medie, pacienţii pierd ~4,5 kg când terapia cu steroizi este întreruptă.

Teofilina Teofilina produce ameliorări modeste ale ratelor fluxului expirator şi capacităţii vitale şi o îmbunătăţire uşoară a nivelurilor de oxigen şi dioxid de carbon arterial la pacienţii cu BPOC moderată sau severă. Greaţa este un efect secundar comun; de asemenea, au fost raportate şi tahicardie şi tremor. Monitorizarea nivelurilor sangvine de teofilină este în mod normal necesară pentru minimizarea toxicităţii.

Oxigenul Suplimentarea cu O_2 este singura terapie farmacologică demonstrată că scade fără echivoc ratele de mortalitate la pacienţii cu BPOC. Pentru pacienţii cu hipoxemie de repaus (saturaţia în O_2 de repaus ≤88% sau <90% cu semne de hipertensiune pulmonară sau insuficienţă cardiacă dreaptă), s-a demonstrat că utilizarea O_2 are impact semnificativ asupra ratei mortalităţii. La pacienţii care îndeplinesc aceste criterii, se recomandă oxigenoterapie continuă, deoarece beneficiul asupra mortalităţii este proporţional cu numărul de ore/zi de utilizare. Sunt disponibile variate sisteme de livrare, inclusiv sisteme portabile care permit mobilitatea în afara domiciliului.

Suplimentarea cu oxigen este prescrisă frecvent la pacienţii cu hipoxemie de efort sau hipoxemie nocturnă. Deşi raţiunea administrării de O_2 suplimentar în aceste cazuri este răsunetul fiziologic, beneficiile terapiei nu sunt bine fundamentate.

Alţi agenţi N-acetil cisteina a fost utilizată la pacienţii cu BPOC deopotrivă pentru proprietăţile mucolitice şi antioxidante. Un studiu prospectiv a eşuat în a găsi vreun beneficiu privind declinul funcţiei pulmonare sau prevenţia exacerbărilor. Tratamentul specific, sub forma terapiei de augmentare cu α_1AT *i.v.*, este disponibil pentru persoanele cu deficienţă severă de α_1AT. În ciuda procedurii de sterilizare pentru aceste produse derivate din sânge şi absenţa cazurilor raportate de infecţie virală în urma terapiei, anumiţi specialişti recomandă vaccinarea pentru hepatită B anterior începerii terapiei de augmentare. Deşi a fost arătată eficacitatea biochimică a augmentării α_1AT, un studiu controlat randomizat al terapiei de augmentare α_1AT nu a stabilit definitiv eficacitatea acesteia în reducerea declinului funcţiei pulmonare. Eligibilitatea pentru terapia de augmentare a α_1AT necesită un nivel seric de α_1AT< 11 μM (aproximativ 50 mg/dL). Tipic, indivizii Pi^Z se vor califica, deşi sunt eligibile şi alte tipuri rare asociate cu deficienţă severă (ex. null-null). Din moment ce doar o parte a indivizilor cu deficienţă severă de α_1AT vor dezvolta BPOC, terapia de augmentare a α_1AT nu este recomandată pentru persoanele cu deficienţă severă de α_1AT cu funcţie pulmonară normală şi CT toracică normală.

TERAPII NEFARMACOLOGICE

Asistenţa medicală generală Pacienţii cu BPOC trebuie să primească vaccin gripal anual. Vaccinul pneumococic polivalent este, de asemenea, recomandat, deşi dovada eficacităţii la această populaţie de pacienţi nu este definitivă.

Reabilitarea pulmonară Aceasta se referă la un program de tratament care încorporează educaţia şi condiţionarea cardiovasculară. În BPOC, s-a demonstrat că reabilitarea pulmonară ameliorează calitatea vieţii corelată cu starea de sănătate, dispneea şi capacitatea de efort. S-a demonstrat, de asemenea, că reduce frecvenţa spitalizării la o perioadă de 6-12 luni.

Chirurgia de reducere a volumului pulmonar (CRVP) Chirurgia pentru reducerea volumului plămânilor la pacienţii cu emfizem a fost iniţial introdusă cu succes minimal în anii 1950 şi apoi reintrodusă în anii 1990. Pacienţii sunt excluşi dacă au boală pleurală semnificativă, presiune sistolică arterială pulmonară > 45 mmHg, decondiţionare extremă, insuficienţă cardiacă congestivă sau alte afecţiuni severe comorbide. Pacienţii cu VEMS <20% din prezis şi fie emfizem distribuit difuz pe imaginea CT, fie capacitate de difuziune a plămânului pentru monoxidul de carbon (D_{LCO}) <20% din prezis au o rată de mortalitate crescută după procedură şi astfel nu sunt candidaţi pentru CRVP.

Studiul *National Emphysema Treatment* a demonstrat că CRVP oferă beneficii deopotrivă în ceea ce priveşte mortalitatea şi simptomele la anumiţi pacienţi cu emfizem. Distribuţia anatomică a emfizemului şi capacitatea

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

de efort postreabilitare sunt caracteristici importante de prognostic. Pacienții cu emfizem predominant al lobului superior și capacitate de efort mică postreabilitare au mai probabil beneficii după CRVP.

Transplantul pulmonar (Vezi și Cap. 24) BPOC este actual a doua indicație ca importanță pentru transplant pulmonar (Fig 18-4). Recomandările curente pentru candidații pentru transplant pulmonar sunt: vârsta <65 de ani, dizabilitate severă în ciuda terapiei medicamentoase maximale, lipsa altor afecțiuni comorbide, precum boală hepatică, renală sau cardiacă. În contrast cu CRVP, distribuția anatomică a emfizemului și prezența hipertensiunii pulmonare nu sunt contraindicații ale transplantului pulmonar. Problemele nerezolvate privind transplantul pulmonar și BPOC includ stabilirea procedurii preferate – transplantul pulmonar singular sau dublu.

EXACERBĂRILE BPOC Exacerbările sunt o caracteristică predominantă a istoricului natural al BPOC. Exacerbările sunt episoade de accentuare a dispneei și a tusei și de modificări ale cantității și caracterului sputei. Pot sau nu să fie însoțite de alte semne de boală, precum febră, mialgii și inflamația gâtului. Autoraportările calității vieții legate de starea de sănătate se corelează cu frecvența exacerbărilor mai strâns decât o face gradul obstrucției fluxului aerian. Analizele economice au arătat că > 70% din costurile îngrijirilor medicale corelate cu BPOC merg la vizitele la departamentul de urgență și la îngrijirea spitalicească; acestea se traduc prin > 10 miliarde de dolari anual în Statele Unite. Frecvența exacerbărilor crește pe măsură ce se accentuează obstrucția fluxului respirator; pacienții cu obstrucție moderată sau severă (stadiile III, IV GOLD [Tabelul 18-1]) au în medie unu-trei episoade pe an. În orice caz, anumite persoane cu obstrucție severă a fluxului aerian nu au exacerbări frecvente; istoricul de exacerbări anterioare este un predictor puternic al exacerbărilor viitoare.

Abordarea pacientului care experimentează o exacerbare include: evaluarea severității bolii, atât a componentei acute, cât și a celei cronice, încercarea de a identifica precipitantul exacerbării și instituirea terapiei.

Cauzele precipitante și strategiile de reducere a frecvenței exacerbărilor Variați stimuli pot conduce la calea finală a inflamației căilor respiratorii și la accentuarea simptomelor caracteristice exacerbărilor BPOC. Infecțiile bacteriene joacă un rol în multe, dar nu în toate episoadele. Infecțiile respiratorii virale sunt prezente în aproximativ o treime din exacerbările BPOC. Într-o minoritate semnificativă de cazuri (20-35%), nu este identificat niciun precipitant specific.

În ciuda implicării frecvente a infecției bacteriene, supresia cronică a antibioticelor „de rotație" nu este benefică la pacienții cu BPOC. Aceasta este în contrast cu eficacitatea lor la pacienții cu bronșiectazii din cauza fibrozei chistice, la care s-a demonstrat că antibioticele supresoare reduc frecvența internărilor în spital.

Rolul farmacoterapiei în reducerea frecvenței exacerbărilor este mai puțin studiat. Glucocorticoizii orali cronici nu sunt recomandați în acest scop. Glucocorticoizii inhalatori reduc frecvența exacerbărilor cu 25-30% în cele mai multe analize. Utilizarea glucocorticoizilor inhalatori trebuie luată în considerare la pacienții cu exacerbări frecvente sau la cei care au o componentă astmatică, de ex. reversibilitate semnificativă a testelor funcționale pulmonare sau ameliorare simptomatică marcată după bronhodilatatoare inhalatorii. Magnitudini similare ale reducerii au fost raportate pentru terapia anticolinergică și cea cu beta-agoniști cu durată lungă de acțiune. S-a demonstrat că vaccinul gripal reduce ratele exacerbării la pacienții cu BPOC.

Evaluarea pacientului Trebuie făcută tentativa de a stabili severitatea exacerbării, precum și severitatea BPOC preexistente. Cu cât este mai severă fiecare din aceste două componente, cu atât e mai probabil ca pacientul să necesite internare în spital. Anamneza trebuie să includă cuantificarea gradului dispneei prin întrebări despre dispneea în timpul activităților cotidiene și a activităților tipice ale pacientului. Pacientul trebuie chestionat despre: febră, modificările caracterului sputei, orice contacți bolnavi și simptome asociate precum greața, voma, diareea, mialgiile și frisoanele. Întrebările privind frecvența și severitatea exacerbărilor anterioare pot oferi informații importante.

Examenul fizic trebuie să încorporeze o evaluare a gradului detresei pacientului. Atenția specifică trebuie concentrată pe tahicardie, tahipnee, utilizarea mușchilor accesori, semnele cianozei periorale sau periferice, capacitatea de a vorbi în propoziții complete și statusul mental al pacientului. Examinarea toracelui trebuie să stabilească prezența sau absența semnelor focale, gradul mișcării aerului, prezența sau absența wheezingului, asimetria toracică (sugerând obstrucția căilor aeriene mari sau pneumotorax ce mimează o exacerbare) și prezența sau absența mișcării paradoxale a peretelui abdominal.

Pacienții cu BPOC subiacent sever, care au detresă moderată sau severă ori cei cu semne focale trebuie să efectueze o radiografie toracică. Aproximativ 25% din radiografiile în această situație clinică vor fi anormale, cele mai frecvente constatări fiind pneumonia și insuficiența cardiacă congestivă. Pacienții cu BPOC avansată, cei cu istoric de hipercapnie, cei cu modificări ale statusului mental (confuzie, somnolență) sau cei cu detresă semnificativă trebuie să efectueze dozarea gazometriei arteriale. Prezența hipercapniei, definită ca Pco_2 > 45 mmHg, are implicații importante pentru tratament (discutate mai târziu). În contrast cu utilitatea sa în managementul exacerbărilor astmului, testele funcționale pulmonare nu

Scanned with OKEN Scanner

și-au demonstrat utilitatea în diagnosticul sau managementul exacerbărilor BPOC.

Nu există recomandări definitive privind necesitatea tratamentului exacerbărilor în spital. Pacienții cu acidoză respiratorie și hipercapnie, hipoxemie semnificativă sau boală subiacentă severă ori cei a căror situație de viață nu este propice pentru observația atentă și administrarea tratamentului prescris trebuie internați în spital.

EXACERBĂRILE ACUTE

Bronhodilatatoarele Tipic, pacienții sunt tratați cu un β-agonist inhalator, deseori cu adăugarea unui agent anticolinergic. Acestea pot fi administrate separat sau împreună, iar frecvența administrării depinde de severitatea exacerbării. Pacienții sunt deseori tratați inițial cu terapie de nebulizare, întrucât este deseori mai ușor de administrat la pacienții în vârstă sau la cei cu detresă respiratorie. S-a arătat totuși că o conversie la inhalatoarele cu doză fixă este eficientă când este însoțită de educarea și pregătirea pacientului și personalului. Această abordare are beneficii economice semnificative și permite și o tranziție mai ușoară spre îngrijirea din ambulatoriu. Poate fi luată în considerare adăugarea metilxantinelor (precum teofilina) la această schemă, deși lipsesc dovezile convingătoare asupra eficacității lor. Dacă sunt adăugate, trebuie monitorizate nivelurile serice în încercarea de a minimiza toxicitatea.

Antibioticele Pacienții cu BPOC sunt frecvent colonizați cu potențiali patogeni respiratori și deseori este dificil să se identifice concluziv speciile specifice de bacterii responsabile pentru un anumit eveniment clinic. Bacteriile implicate frecvent în exacerbările BPOC includ *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* și *Moraxella catarrhalis*. În plus, *Mycoplasma pneumoniae* sau *Chlamydia pneumoniae* sunt găsite în 5-10% din exacerbări. Alegerea antibioticului trebuie să se bazeze pe tiparele locale ale sensibilității la antibiotice a patogenilor, precum și pe starea clinică a pacientului. Cei mai mulți practicieni tratează pacienții cu exacerbări moderate sau severe cu antibiotice, chiar în absența informațiilor despre implicarea unui patogen specific.

Glucocorticoizii La pacienții internați în spital, s-a demonstrat că utilizarea glucocorticoizilor reduce lungimea șederii, grăbește recuperarea și reduce șansa exacerbării sau recidivei consecutive pentru o perioadă de până la 6 luni. Un studiu a demonstrat că două săptămâni de terapie cu glucocorticoizi produce aceleași beneficii ca 8 săptămâni de terapie. Ghidul GOLD recomandă 30-40 mg de prednisolon oral sau echivalentul său pentru o perioadă de 10-14 zile. Hiperglicemia, în special la pacienții cu diagnostic de diabet preexistent, este complicația acută a tratamentului cu glucocorticoizi cel mai frecvent raportată.

Oxigenul Suplimentarea cu O_2 trebuie asigurată pentru a păstra saturația arterială ≥ 90%. Stimulul respirator hipoxemic joacă un rol mic la pacienții cu BPOC. Studiile au demonstrat că, la pacienții cu hipercapnie deopotrivă acută și cronică, administrarea de O_2 suplimentar nu reduce debitul ventilator. O face la anumiți pacienți, conducând la creșteri modeste ale Pco_2 arteriale, mai ales prin alterarea relației ventilație-perfuzie din plămân. Aceasta nu trebuie să împiedice practicienii să ofere oxigenul necesar pentru corectarea hipoxemiei.

Suportul ventilator mecanic Inițierea ventilației noninvazive cu presiune pozitivă (VNIPP) la pacienții cu insuficiență respiratorie, definită ca $Paco_2 > 45$ mmHg, conduce la reducerea semnificativă a ratei mortalității, necesității de intubare, complicațiilor terapiei și duratei spitalizării. Contraindicațiile VPPNI includ instabilitate cardiovasculară, status mental deteriorat sau incapacitate de cooperare, secreții abundente sau incapacitatea de a elimina secrețiile, anomalii craniofaciale sau traumatisme care se opun adaptării eficiente a măștii, obezitate extremă sau arsuri semnificative.

Ventilația mecanică invazivă (convențională) printr-un tub endotraheal este indicată la pacienții cu detresă respiratorie severă în ciuda terapiei inițiale, hipoxemie care pune viața în pericol, hipercapnie și/sau acidoză severă, status mental puternic deteriorat, stop respirator, instabilitate hemodinamică sau alte complicații. Scopul ventilației mecanice este de a corecta afecțiunile menționate anterior. Factorii care trebuie avuți în vedere în timpul ventilației mecanice de susținere includ nevoia de a oferi suficient timp expirator, pacienților cu obstrucția severă a fluxului aerian și prezența auto-presiunii pozitive teleexpiratorii (auto-PEEP), care poate conduce la efort respirator semnificativ pentru a declanșa o respirație, în timpul modului ventilator la cerere. Rata mortalității pacienților care necesită suport ventilator mecanic este 17-30% pentru această spitalizare particulară. La pacienții cu vârstă > 65 de ani internați pentru tratament în unitățile de terapie intensivă, rata mortalității se dublează în timpul anului următor la 60%, în ciuda prezenței sau absenței necesității ventilației mecanice.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 19
BOLILE PULMONARE INTERSTIȚIALE

Talmadge E. King, Jr.

Pacienții cu boli pulmonare interstițiale (BPI) solicită atenție medicală în primul rând din cauza debutului dispneei progresive de efort sau a tusei persistente neproductive. Pot fi prezente hemoptizia, wheezingul și durerea toracică. Deseori, identificarea opacităților interstițiale pe radiografiile toracice concentrează abordarea diagnostică pe una din BPI.

BPI reprezintă un număr mare de afecțiuni care implică parenchimul pulmonar – alveolele, epiteliul alveolar, endoteliul capilar și spațiile dintre aceste structuri –, precum și țesuturile perivasculare și limfatice. Tulburările în acest grup eterogen sunt clasificate împreună, din cauza manifestărilor clinice, radiologice, fiziologice sau morfopatologice similare. Aceste tulburări sunt asociate deseori cu rate de morbiditate și mortalitate considerabile și există un consens redus privind cel mai bun management al multora din ele.

BPI au fost dificil de clasificat din cauză că peste 200 de boli individuale cunoscute sunt caracterizate prin implicare pulmonară parenchimatoasă difuză, fie ca afecțiune primară, fie ca parte semnificativă a unui proces multiorganic, cum poate apărea în bolile țesutului conjunctiv (BȚC). O abordare utilă a clasificării este separarea BPI în două grupuri bazate pe histopatologia subiacentă majoră: (1) cele cu predominanța inflamației și fibrozei și (2) cele cu predominanța reacției granulomatoase în zonele interstițiale sau vasculare (**Tabelul 19-1**). Fiecare din aceste grupuri poate fi subdivizat mai departe în funcție de cauză – cunoscută sau necunoscută. Pentru fiecare BPI poate exista o fază acută și există, de obicei, și o fază cronică. Rareori, unele sunt recurente, cu intervale de boală subclinică.

Sarcoidoza, fibroza pulmonară idiopatică (FPI) și fibroza pulmonară asociată cu bolile țesutului conjunctiv sunt cele mai obișnuite BPI de etiologie necunoscută. Printre BPI de cauză cunoscută, cel mai mare grup include expunerile profesionale și legate de mediu, în special inhalarea pulberilor anorganice, pulberilor organice și a variatelor fumuri sau gaze (Cap. 9 și Cap. 10) (**Tabelul 19-2**). Diagnosticul clinic este posibil pentru multe forme de BPI, în special dacă este urmărită agresiv anamneza profesională și cea legată de mediu. CT cu rezoluție înaltă (HRCT) îmbunătățește acuratețea diagnostică și în multe cazuri, în special în FPI, poate elimina necesitatea examenului histologic. Pentru alte forme, examenul histologic, de obicei al probei obținute prin biopsie pulmonară toracoscopică, este decisiv pentru confirmarea diagnosticului.

PATOGENEZĂ

BPI sunt tulburări nemaligne și nu sunt cauzate de agenți infecțioși identificați. Căile precise de la leziuni la fibroză nu sunt cunoscute, răspunsurile imunopatogene ale țesutului tisular sunt limitate, iar mecanismele reparatorii au caracteristici comune (**Fig. 19-1**).

După cum s-a menționat anterior, cele două tipare histopatologice majore sunt tiparul granulomatos și un tipar în care predomină inflamația și fibroza.

Boala pulmonară granulomatoasă

Acest proces este caracterizat prin acumularea limfocitelor T, macrofagelor și celulelor epitelioide organizate în structuri discrete (granuloame) în parenchimul pulmonar. Leziunile granulomatoase pot progresa spre fibroză. Mulți pacienți cu boală pulmonară granulomatoasă rămân fără afectare severă a funcției pulmonare sau, când sunt simptomatici, își revin după tratament. Principalul diagnostic diferențial este între sarcoidoză și pneumonita de hipersensibilitate (Cap. 9).

Inflamația și fibroza

Afecțiunea inițială este o leziune a suprafeței epiteliale care determină inflamație în spațiile aeriene și pereții alveolari (Fig. 19-2). Dacă boala devine cronică, inflamația se răspândește în porțiunile adiacente ale interstițiului și vascularizației și cauzează eventual fibroză interstițială. Tiparele histopatologice importante descoperite în BPI includ pneumonită interstițială obișnuită (PIO), pneumonie

TABELUL 19-1

PRINCIPALELE CATEGORII DE BOLI INFLAMATORII PULMONARE ALVEOLARE ŞI INTERSTIŢIALE

REACŢIA PULMONARĂ: ALVEOLITĂ, INFLAMAŢIE INTERSTIŢIALĂ ŞI FIBROZĂ

Cauze cunoscute	
Azbest	Sechele ale sindromului de detresă respiratorie acută
Fum, gaze	Legate de fumat
Medicamente (antibiotice, amiodaronă, săruri de aur) şi agenţi chimioterapici	Pneumonie interstiţială descuamativă
Iradiere	Boală pulmonară interstiţială asociată cu bronşiolita respiratorie
Pneumonia de aspiraţie	Granulomatoză cu celule Langerhans (Granulomatoza eozinofilică pulmonară)
Cauze necunoscute	
Pneumonii interstiţiale idiopatice	Proteinoza alveolară pulmonară
Fibroză pulmonară idiopatică (pneumonie interstiţială obişnuită)	Boli infiltrative limfocitare (pneumonita interstiţială limfocitară asociată bolilor ţesutului conjunctiv)
Pneumonie interstiţială acută (afectare alveolară difuză)	Pneumonii eozinofilice
Pneumonie criptogenică organizată (bronşiolită obliterantă cu pneumonie organizată)	Limfangioleiomiomatoza
Pneumonie interstiţială nespecifică	Amiloidoza
Bolile ţesutului conjunctiv	Boli ereditare
Lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, scleroză sistemică, sindrom Sjögren, polimiozită-dermatomiozită	Scleroza tuberoasă, neurofibromatoza, boala Niemann-Pick, boala Gaucher, sindromul Hermansky-Pudlak
Sindroame hemoragice pulmonare	Boli gastrointestinale sau hepatice (Boala Crohn, ciroza biliară primitivă, hepatita cronică activă, colita ulceroasă)
Sindromul Goodpasture, hemosideroza pulmonară idiopatică, capilarita pulmonară izolată	Boală grefă contra gazdă (transplant medular, transplant de organ solid)

REACŢIA PULMONARĂ: GRANULOMATOASĂ

Cauză cunoscută	
Pneumonita de hipersensibilizare (pulberi organice)	Pulberi anorganice: beriliu, siliciu
Cauză necunoscută	
Sarcoidoza	Granulomatoza bronhocentrică
Vasculitele granulomatoase	Granulomatoza limfomatoidă
Granulomatoza cu poliangeită (Wegener), granulomatoza alergică Churg-Strauss	

interstiţială nespecifică, pneumonie interstiţială descuamativă asociată cu bronşiolită respiratorie, pneumonie organizată, afectare alveolară vasculară (acută sau organizată) şi pneumonie interstiţială limfocitară. Dezvoltarea cicatricilor ireversibile (fibroză) ale pereţilor alveolari, căilor respiratorii sau vascularizaţiei reprezintă cel mai de temut rezultat al tuturor acestor afecţiuni, deoarece aceasta este deseori progresivă şi conduce la afectarea semnificativă a funcţiei ventilatorii şi schimbului gazos.

ISTORIC

Durata bolii

Forma de prezentare acută (de la zile la săptămâni), deşi neobişnuită, apare cu alergii (medicamente, fungi, helminţi), pneumonie interstiţială acută (PIA), pneumonie eozinofilică şi pneumonită de hipersensibilitate. Aceste afecţiuni pot fi confundate cu pneumoniile atipice, din cauza opacităţilor alveolare difuze pe radiografia toracică. *Forma de prezentare subacută* (de la săptămâni la luni) poate apărea în toate BPI, dar este observată în special în sarcoidoză, BPI induse medicamentos, sindroame hemoragice alveolare, pneumonia criptogenică organizată (PCO) şi pneumonia imunologică acută care complică lupusul eritematos sistemic (LES) sau polimiozita. În cele mai multe BPI, simptomele şi semnele se constituie într-o *prezentare cronică* (de la luni la ani). Exemplele includ FPI, sarcoidoza, histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans (HPCL) (cunoscută şi ca granulomatoza cu celule Langerhans, granulomul eozinofilic sau histiocitoza X), pneumoconiozele şi bolile ţesutului conjunctiv. *Prezentările episodice* sunt neobişnuite şi includ pneumonia eozinofilică, pneumonita de hipersensibilitate, POC, vasculitele, hemoragia pulmonară şi sindromul Churg-Strauss.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 19-2

FRECVENȚA RELATIVĂ ESTIMATĂ A BOLILOR PULMONARE INTERSTIȚIALE

DIAGNOSTIC	FRECVENȚĂ RELATIVĂ, %
Penumoniile interstiţiale idiopatice	40
Fibroza pulmonară idiopatică	55
Pneumonia interstiţială nespecifică	25
Boala pulmonară interstiţială asociată cu bronşiolita respiratorie şi pneumonia interstiţială descuamativă	15
Pneumonia criptogenică organizată	3
Pneumonia interstiţială acută	< 1
Boli ocupaţionale şi legate de mediu	26
Sarcoidoza	10
Bolile ţesutului conjunctiv	9
Medicamente şi radiaţii	1
Sindroame hemoragice pulmonare	<1
Altele	13

Sursa: Din DB Coultas, R Hubbard, în JP Lynch III (ed): *Lung Biology in Health and Disease*. New York, Marcel Dekker, 2004; S Garantziotis et al: *J Clin Invest* 114:319, 2004

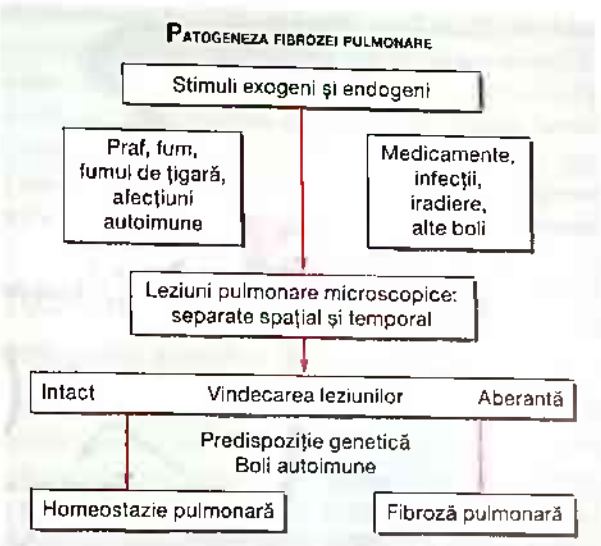


FIGURA 19-1

Mecanismul propus pentru patogeneza fibrozei pulmonare. Plămânul este expus natural la leziuni repetitive de la variaţi stimuli exogeni şi endogeni. Mai mulţi factori locali şi sistemici (ex. fibroblaşti, fibrocitele circulatorii, chemokine, factori de creştere şi factori de coagulare) contribuie la vindecarea şi recuperarea funcţională tisulară. Dereglarea acestei reţele intricate prin predispoziţie genetică, afecţiuni autoimune sau boli suprapuse poate conduce la vindecarea aberantă a leziunilor, având ca rezultat fibroza pulmonară. Pe de altă parte, lezarea excesivă a plămânului poate copleşi chiar şi mecanismele reparatorii intacte şi poate conduce la fibroză pulmonară (Din S Garantziotis et al: *J Clin Invest* 114:319, 2004.)

Vârsta

Cei mai mulţi pacienţi cu sarcoidoză, BPI asociate cu boli ale ţesutului conjunctiv, limfangioleiomiomatoză (LAM), HPCL şi formele moştenite de BPI (FPI familială, boala Gaucher, sindromul Hermnasky-Pudlak) au vârste cuprinse între 20 şi 40 de ani. Cei mai mulţi pacienţi cu FPI sunt trecuţi de 60 de ani.

Genul

Limfangioleiomiomatoza şi implicarea pulmonară din scleroza tuberoasă apar exclusiv la femeile la premenopauză. În plus, BPI din sindromul Hermmansky-Pudlak şi din bolile ţesutului conjunctiv sunt mai frecvente la femei; o excepţie este BPI din artrita reumatoidă (AR), care este mai comună la bărbaţi. FPI este mai frecventă la bărbaţi. Din cauza expunerilor ocupaţionale, pneumoconiozele apar, de asemenea, mai frecvent la bărbaţi.

Istoricul familial

Fibroza pulmonară familială a fost asociată cu mutaţii în 3 gene: gena proteinei surfactante C, gena proteinei surfactante A2 şi gena casetei de transportori A3 care leagă ATP. Fibroza pulmonară familială este caracterizată prin mai multe tipare de pneumonie interstiţială, precum pneumonie interstiţială nespecifică, pneumonie interstiţială descuamativă şi pneumonie interstiţială uzuală. Vârsta mai înaintată, sexul masculin şi istoricul de fumător au fost identificate ca factori de risc pentru fibroza pulmonară familială. Agregarea familială (cu un tipar autozomal dominant) a fost identificată în scleroza tuberoasă şi neurofibromatoză. Agregarea familială a fost identificată din ce în ce mai mult în sarcoidoză. Au fost identificate genele responsabile pentru mai multe BPI rare, precum microlitiaza alveolară, boala Gaucher, sindromul Hermansky-Pudlak şi boala Niemann-Pick, împreună cu genele pentru homeostazia surfactantă în proteinoza alveolară pulmonară şi pentru controlul creşterii şi diferenţierii celulare în LAM.

Istoricul de fumat

67-75% din pacienţii cu fibroză pulmonară interstiţială şi fibroză pulmonară familială au istoric de fumat. Pacienţii cu HPCL, pneumonie interstiţială descuamativă (PID) asociată cu bronşioliă respiratorie, sindrom Goodpasture, bronşiolită respiratorie şi proteinoză alveolară pulmonară sunt, de obicei, actuali sau foşti fumători.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

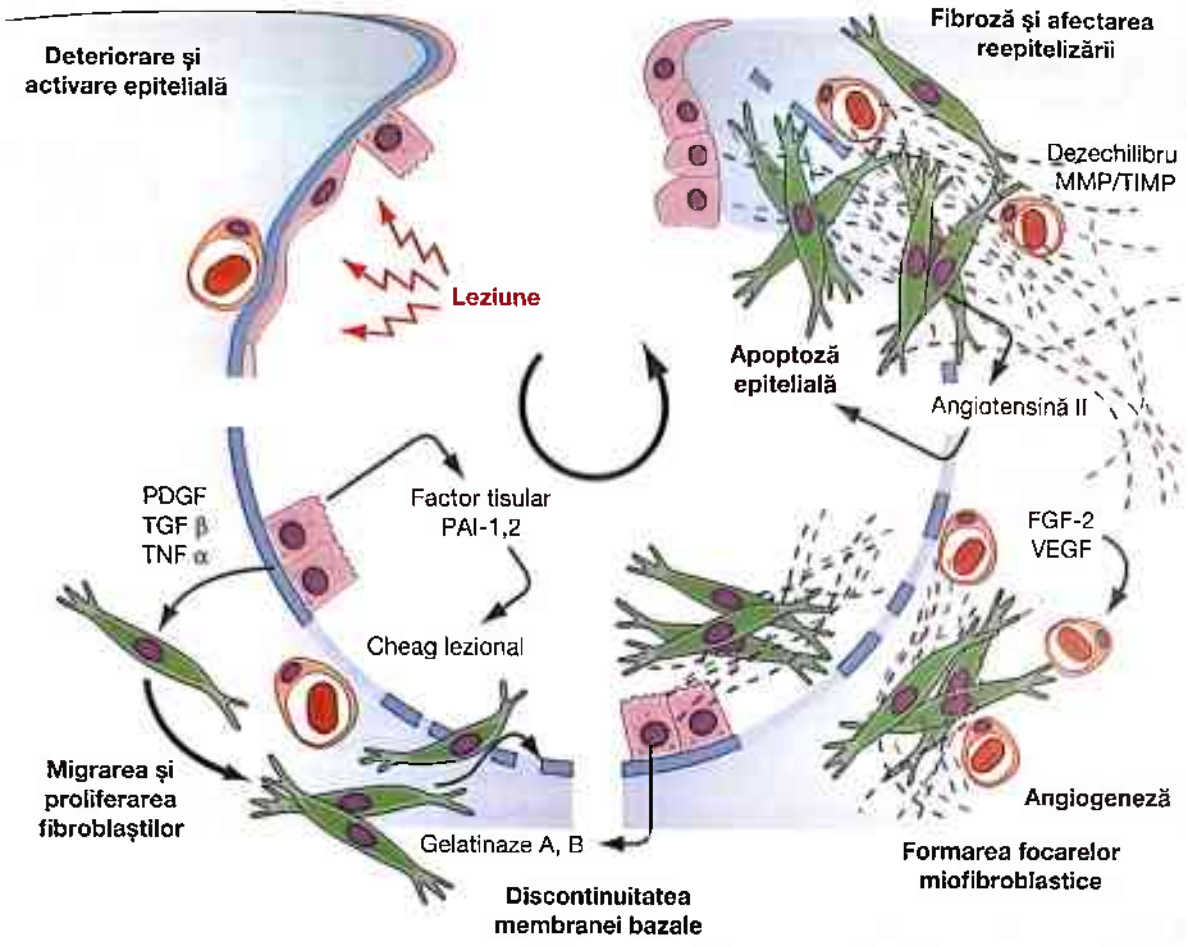


FIGURA 19-2

Bazele celulare ale patogenezei bolii pulmonare interstiţiale. Multiple microleziuni deteriorează şi activează celulele epiteliale alveolare (*stânga sus*), care în schimb induc un mediu antifibrinolitic în spaţiile alveolare, consolidând formarea cheagurilor în leziuni. Celulele epiteliale alveolare secretă factori de creştere şi induc migraţia şi proliferarea fibroblaştilor şi diferenţierea în miofibroblaşti (*stânga jos*). Miofibroblaştii subepiteliali şi celulele epiteliale alveolare produc gelatinaze care pot accentua discontinuitatea membranei bazale şi permit migrarea fibroblaştilor-miofibroblaştilor (*dreapta jos*). Factorii angiogenici induc neovascularizaţia. Atât miofibroblaştii intraalveolari, cât şi cei interstiţiali secretă proteine ale matricei extracelulare, în special colageni. Un dezechilibru între colagenazele interstiţiale şi inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor provoacă depozitarea progresivă a matricei extracelulare (*dreapta sus*). Semnalele responsabile de apoptoza miofibroblaştilor par a fi absente sau întârziate în pneumonia interstiţială obişnuită, crescând supravieţuirea celulară. Miofibroblaştii produc angiotensinogen care, ca şi angiotensina II, provoacă moartea celulelor epiteliale alveolare, afectând mai departe reepitelizarea.
Abrevieri: FGF-2, factor de creştere fibroblastică 2; MMP, metaloproteinaze; PAI-1, PAI-2, inhibitorul activatorului de plasminogen 1, 2; PDGF, factor de creştere derivat din trombocite; TGF-β, factor de creştere transformator β; TIMP, inhibitor tisular de metaloproteinaze; TNF-α, factor de necroză tumorală α; VEGF, factor de creştere al endoteliului vascular. (Din M Selman et al: *Ann Intern Med* 134:136, 2001, cu permisiune.)

Istoricul ocupaţional şi legat de mediu

Trebuie realizată enumerarea strict cronologică a locurilor de muncă ale pacientului, incluzând sarcini specifice şi expuneri cunoscute. În pneumonitele de hipersensibilitate (vezi Fig. 19-1), simptomele respiratorii, febra, frisoanele şi anomaliile de pe radiografia toracică sunt de obicei corelate temporar cu un hobby (boala crescătorului de porumbei) sau cu locul de muncă (plămânul fermierului) (Cap. 9). Simptomele pot diminua sau dispărea după ce pacientul părăseşte locul expunerii pentru mai multe zile; similar, simptomele pot reapărea când pacientul revine la locul expunerii.

Alte antecedente importante

Infecţiile parazitare pot determina eozinofilie pulmonară şi, prin urmare, la pacienţii cu suspiciune sau diagnostic de BPI, trebuie realizat un istoric de călătorie. Trebuie obţinut istoricul factorilor de risc pentru infecţia cu HIV din cauza numeroaselor procese care pot apărea în momentul prezentării iniţiale sau în timpul evoluţiei clinice, ex. infecţia

Scanned with OKEN Scanner

HIV, pneumonie organizată, PIA, pneumonite interstiţiale limfocitare şi hemoragie alveolară difuză.

Semne şi simptome respiratorii

Dispneea este o acuză obişnuită şi predominantă la pacienţii cu BPI, în special în pneumoniile interstiţiale idiopatice, pneumonitele de hipersensibilitate, POC, sarcoidoză, pneumonii eozinofilice şi HPCL. Anumiţi pacienţi, în special aceia cu sarcoidoză, silicoză, HPCL, pneumonite de sensibilitate, pneumonie lipoidă sau carcinoame limfangitice, pot avea afectare parenchimatoasă pulmonară extinsă pe radiografia toracică, fără dispnee semnificativă, mai ales precoce în evoluţia bolii. Wheezingul este o manifestare neobişnuită a BPI, dar a fost descris la pacienţii cu pneumonie eozinofilică cronică, sindrom Churg-Strauss, bronşiolită respiratorie şi sarcoidoză. Durerea toracică, semnificativă clinic, este neobişnuită în cele mai multe BPI. Totuşi, disconfortul substernal este obişnuit în sarcoidoză. Agravarea bruscă a dispneei, în special asociată cu durerea toracică acută, poate indica un pneumotorax spontan, care apare în HPCL, scleroza tuberoasă, LAM şi neurofibromatoză. Hemoptizia francă şi sputa cu striuri sangvine sunt rareori manifestări ale BPI, dar pot fi observate în sindroamele de hemoragie alveolară difuză (HAD), LAM, scleroza tuberoasă şi vasculitele granulomatoase. Oboseala şi scăderea în greutate sunt comune în toate BPI.

EXAMEN FIZIC

Constatările nu sunt de obicei specifice. Cel mai adesea, examenul fizic indică tahicardie şi raluri uscate bazal bilateral la sfârşitul inspiraţiei, care sunt obişnuite în toate formele de BPI asociate cu inflamaţie, dar mai puţin probabil auscultate în bolile pulmonare granulomatoase. Ralurile pot fi prezente în absenţa anomaliilor radiologice de pe radiografia toracică. Ronhusurile ascuţite diseminate, la finalul inspiraţiei – aşa numitul scârţâit inspirator – sunt auscultate la pacienţii cu bronşiolită. Examenul cordului este de obicei normal, cu excepţia stadiilor medii sau tardive ale bolii, când semnele de hipertensiune pulmonară şi cord pulmonar pot deveni evidente. Cianoza şi hipocratismul digital apar la anumiţi pacienţi cu boală avansată.

DATE DE LABORATOR

Anticorpii antinucleari şi anticorpii anti-imunoglobulinici (factori reumatoizi) sunt identificaţi la anumiţi pacienţi, chiar în absenţa unei BŢC definite. Un nivel crescut al lactat dehidrogenazei (LDH) este o constatare nespecifică obişnuită în BPI. Creşterea nivelului seric al enzimei de conversie a angiotensinei este obişnuită în sarcoidoză. Precipitinele serice confirmă expunerea atunci când se suspectează pneumonită de hipersensibilitate, deşi nu sunt diagnostice pentru acest proces. Anticorpii anti-citoplasmă neutrofilică sau anti-membrană bazilară sunt utili când există suspiciunea de vasculită. Electrocardiograma este de obicei normală, cu excepţia cazurilor în care este prezentă hipertensiunea pulmonară; aici demonstrează deviaţie axială dreaptă, hipertrofie ventriculară dreaptă sau dilatare ori hipertrofie atrială dreaptă. Şi ecocardiografia indică dilatare şi/sau hipertrofie ventriculară dreaptă în prezenţa hipertensiunii pulmonare.

STUDII DE IMAGISTICĂ TORACICĂ

Radiografia toracică

BPI pot fi iniţial suspectate pe baza unei radiografii toracice anormale, care indică cel mai comun un pattern reticular la ambele baze pulmonare. De asemenea, pot fi prezente un tipar nodular sau mixt de umplere alveolară şi desenul reticular accentuat. Un subgrup de BPI prezintă opacităţi nodulare cu predilecţie pentru zonele pulmonare superioare (sarcoidoză, HPLC, pneumonită cronică de hipersensibilitate, silicoză, beriloză, artrita reumatoidă [forma nodulară necrobiotică], spondilita anchilozantă). Radiografia toracică se corelează slab cu stadiul clinic sau histopatologic al bolii. Modificările radiografice tip fagure de miere se corelează cu constatările morfopatologice de spaţii chistice mici şi fibroză progresivă; când sunt prezente, prevestesc un prognostic prost. În cele mai multe cazuri, radiografia toracică este nespecifică şi de obicei nu permite un diagnostic specific.

Tomografia computerizată

Tomografia computerizată cu rezoluţie mare (HRTC) este superioară radiografiei toracice simple pentru detectarea precoce şi confirmarea suspiciunii de BPI (**Fig. 19-3**).

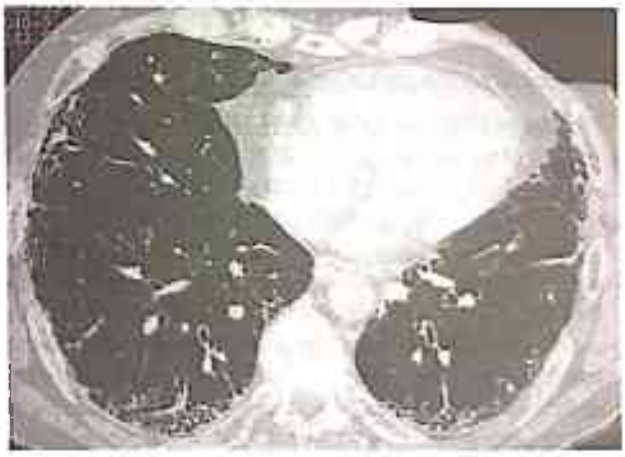


FIGURA 19-3
Fibroză pulmonară idiopatică. Imaginea CT cu rezoluţie mare indică anomalii predominant reticulare la ambele baze, periferice, cu bronşiectazie de tracţiune şi aspect de fagure de miere. Biopsia pulmonară a indicat leziuni tipice de pneumonie interstiţială obişnuită.

Scanned with OKEN Scanner

În plus, HRTC permite evaluarea mai bună a extensiei și distribuției bolii și este utilă în special la investigarea pacienților cu radiografie toracică normală. Boala coexistentă (ex. adenopatie mediastinală, carcinom sau emfizem) este deseori cel mai bine recunoscută pe imaginile HRTC. În cazurile clinice corespunzătoare, HRTC poate fi suficient de caracteristică pentru a exclude necesitatea biopsiei în cazurile de FPI, sarcoidoză, pneumonite de hipersensibilitate, azbestoză, carcinom limfangitic și HPCL. Când este necesară o biopsie pulmonară, HRTC este utilă pentru determinarea celei mai potrivite zone de recoltare a probelor de biopsie.

TESTELE FUNCȚIONALE PULMONARE

Spirometria și volumele pulmonare

Evaluarea funcției pulmonare este importantă în aprecierea extinderii implicării pulmonare la pacienții cu BPI. Cele mai multe forme de BPI produc tulburare ventilatorie restrictivă cu reducerea capacității pulmonare totale (CPT), a capacității reziduale funcționale și a volumului rezidual (Cap. 5). Volumul expirator forțat într-o secundă (VEMS) și capacitatea vitală forțată (CVF) sunt reduse, dar aceste modificări sunt corelate cu scăderea CPT. Raportul VEMS/CVF este de obicei normal sau crescut. Volumele pulmonare scad pe măsură ce rigiditatea plămânul se agravează, odată cu progresia bolii. Puține tulburări produc opacități interstițiale pe radiografia toracică și limitarea obstructivă a fluxului de aer la testele funcționale pulmonare (neobișnuită în sarcoidoză și pneumonita de hipersensibilitate, dar comună în scleroza tuberoasă și LAM). Testele funcționale pulmonare au dovedit valoare prognostică la pacienții cu pneumonii interstițiale idiopatice, în special FPI și pneumonie interstițială nespecifică (PINS).

Capacitatea de difuziune

Reducerea capacității de difuziune a plămânului pentru monoxidul de carbon (D_{Pco}) este o manifestare obișnuită, dar nespecifică în multe BPI. Aceasta scădere este cauzată în parte de diminuarea unităților alveolo-capilare, dar mai important, de nepotrivirea ventilației cu perfuzia ($\dot{V}/\dot{Q}$). Regiunile pulmonare cu complianță redusă din cauza fie a fibrozei, fie a infiltratului celular, pot fi slab ventilate, dar încă mențin un flux sangvin adecvat, iar nepotrivirea ventilație-perfuzie în aceste regiuni acționează ca un adevărat amestec venos. Severitatea reducerii D_{Pco} nu se corelează cu stadiul bolii.

Gazometria arterială

Gazometria arterială în repaus poate fi normală sau poate indica hipoxemie (secundară unei nepotriviri între ventilație și perfuzie) și alcaloză respiratorie. O presiune arterială normală a O_2 (sau saturație prin oximetrie) în repaus nu exclude hipoxemia semnificativă în timpul efortului sau somnului. Retenția de dioxid de carbon (CO_2) este rară și, de obicei, o manifestare a bolii în stadiu terminal.

TESTELE CARDIOPULMONARE DE EFORT

Deoarece hipoxemia de repaus nu este întotdeauna prezentă și deoarece hipoxemia severă indusă de efort poate trece nedetectată, este utilă realizarea unor teste de efort cu efectuarea gazometriei arteriale pentru determinarea anomaliilor schimbului de gaze. Desaturarea oxigenului arterial, incapacitatea scăderii spațiului mort adecvate efortului (ex. raportul V_M/V_C [spațiu mort/volum curent] [Cap. 5]) și creșterea excesivă a frecvenței respiratorii cu o restabilire a volumului curent mai mică decât cea așteptată oferă informații utile despre anomaliile fiziologice și extensia bolii. Evaluarea seriată a schimbului de gaze în repaus și la efort este o metodă excelentă de urmărire a activității bolii și a răspunsului la tratament, în special la pacienții cu FPI. Testul mersului de 6 minute este utilizat din ce în ce mai mult pentru obținerea evaluării globale a capacității de efort submaximal la pacienții cu BPI. Distanța de mers și nivelul desaturării oxigenului tind să se coreleze cu funcția pulmonară bazală a pacientului și reflectă evoluția clinică a acestuia.

FIBROBRONHOSCOPIA ȘI LAVAJUL BRONHOALVEOLAR (LBA)

În anumite boli (ex. sarcoidoza, pneumonitele de hipersensibilitate, sindromul HAD, cancer, proteinoza alveolară pulmonară), analiza celulară a lichidului de LBA poate fi utilă în limitarea posibilităților de diagnostic diferențial între tipurile variate de BPI (**Tabelul 19-3**). Rolul LBA în definirea stadiului bolii și în evaluarea progresiei bolii sau a răspunsului la terapie rămâne puțin înțeles, iar utilitatea LBA în evaluarea clinică și în management urmează să fie stabilită.

EXAMENUL HISTOPATOLOGIC

Biopsia pulmonară este cea mai eficientă metodă pentru confirmarea diagnosticului și evaluarea activității bolii. Constatările pot identifica un proces mai tratabil decât cel suspectat inițial, în special la pneumonitele de hipersensibilitate cronice, PCO, bronșiolita respiratorie asociată BPI sau sarcoidoză. Biopsia trebuie obținută înaintea inițierii tratamentului. Un diagnostic definitiv evită confuziile și anxietatea mai târziu în evoluția clinică, dacă pacientul nu răspunde la terapie sau dacă experimentează efecte secundare serioase de la ea.

Fibrobronhoscopia cu biopsii pulmonare multiple (patru-opt probe de biopsie) este adesea procedura inițială de elecție, în special când se suspectează sarcoidoză, carcinomatoză limfangitică, pneumonie eozinofilică, sindromul Goodpasture sau infecție. Dacă diagnosticul specific nu este stabilit prin biopsie transbronșică, este indicată

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 19-3

VALOAREA DIAGNOSTICĂ A LAVAJULUI BRONHOALVEOLAR ÎN BOLILE PULMONARE INTERSTITIALE

AFECŢIUNE	CONSTATĂRILE LAVAJULUI BRONHOALVEOLAR
Sarcoidoză	Limfocitoză; raport CD4: CD8 >3,5 cel mai specific pentru diagnostic
Pneumonită de hipersensibilitate	Limfocitoză marcată (>50%)
Pneumonie organizată	Macrofage spumoase; pattern mixt cu caracteristică de creştere a celulelor; raport CD4: CD8 scăzut
Boală eozinofilică pulmonară	Eozinofile >25%
Hemoragie alveolară difuză	Macrofage încărcate cu hemosiderină, hematii
Afectare alveolară difuză, toxicitate medicamentoasă	Pneumocite tip II hiperplazice atipice
Infecţii oportuniste	*Pneumocystis carinii*, fungi, celule transformate de citomegalovirus
Carcinomatoză limfangitică, carcinom celular alveolar, limfom pulmonar	Celule maligne
Proteinoză alveolară	Efluenţă lăptoasă, macrofage spumoase şi material intraalveolar lipoproteic (pozitiv la colorația PAS)
Pneumonie lipoidă	Globule de grăsime în macrofage
Histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans	Celule Langerhans CD1+ crescute, microscopia electronică demonstrează granule Birbeck în macrofagele din lavaj (costisitor şi dificil de realizat)
Boli pulmonare legate de azbest	Particule de praf, corpi feruginoşi
Berilioză	Testul transformării limfocitelor la beriliu pozitiv
Silicoză	Particule de praf la microscopie cu lumină polarizată
Lipoidoză	Acumularea unui lipopigment specific în macrofagele alveolare

biopsia pulmonară chirurgicală prin chirurgie toracică video-asistată sau toracotomie deschisă. Trebuie obţinute biopsii adecvate ca dimensiune, din locuri multiple, de obicei din doi lobi. Contraindicaţiile relative ale biopsiei pulmonare includ boli grave cardiovasculare, aspectul tip fagure de miere şi alte dovezi radiografice ale bolii difuze în stadiu terminal, disfuncţie pulmonară severă şi alte riscuri operatorii majore, în special la vârstnici.

TRATAMENT Bolile pulmonare interstiţiale

Deşi evoluţia BPI este variabilă, progresia este obişnuită şi de obicei insidioasă. Trebuie acordată atenţie tuturor posibilităţilor de tratament. Cum terapia nu inversează fibroza, scopurile majore ale tratamentului sunt eliminarea permanentă a agentului cauzal, atunci când se cunoaşte, şi identificarea precoce şi supresia agresivă a procesului inflamator acut şi cronic, reducând astfel mai departe afectarea pulmonară. Hipoxemia (Pao_2< 55 mmHg) în repaus şi/sau la efort trebuie tratată cu suplimentarea cu oxigen. Managementul cordului pulmonar poate fi necesar pe măsură ce boala progresează. Reabilitarea pulmonară a arătat ameliorarea calităţii vieţii la pacienţii cu BPI.

TERAPIA MEDICAMENTOASĂ Glucocorticoizii sunt pilonul terapiei pentru supresia alveolitei prezente în BPI, dar rata succesului este mică. Nu au existat studii controlate placebo ale glucocorticoizilor în BPI, astfel, nu există dovezi directe că steroizii îmbunătăţesc supravieţuirea în multe din bolile pentru care sunt utilizaţi în mod obişnuit. Terapia cu glucocorticoizi este recomandată la pacienţii cu BPI simptomatici cu pneumonie eozinofilică, PCO, BŢC, sarcoidoză, pneumonită de hipersensibilitate, expuneri acute la pulberi anorganice, pneumonită acută de iradiere, HAD şi BPI induse medicamentos. În bolile induse de pulberi organice, glucocorticoizii sunt recomandaţi atât în stadiul acut, cât şi în cel cronic.

Nu se cunosc doza optimă şi durata adecvată a terapiei cu glucocorticoizi în tratamentul celor mai multe BPI. O doză obişnuită de start este prednison 0,5-1 mg/kg o dată pe zi oral (în funcţie de greutatea corporală a pacientului). Această doză este continuată timp de 4-12 săp-

tămâni, moment în care pacientul este reevaluat. Dacă pacientul este stabil sau cu stare ameliorată, doza este micşorată la 0,25-0,5 mg/kg şi este menţinută la acest nivel timp de încă 4-12 săptămâni, în funcţie de evoluţie. Diminuarea rapidă sau scurtarea curei de tratament cu glucocorticoizi poate determina recurenţă. Dacă starea pacientului continuă să se deterioreze sub tratamentul cu glucocorticoizi, deseori este asociat un agent secundar (vezi mai departe) şi doza de prednison este micşorată până la sau menţinută la 0,25 mg/kg pe zi.

Ciclofosfamida şi azatioprina (1-2 mg/kgc pe zi), cu sau fără glucocorticoizi, au fost încercate cu succes variabil în FPI, vasculită, scleroză sistemică progresivă şi alte BPI. De obicei, sunt necesare cel puţin 8-12 săptămâni pentru apariţia unui răspuns obiectiv. În situaţiile în care aceste medicamente au eşuat sau nu au putut fi tolerate, au fost încercaţi alţi agenţi, inclusiv metotrexatul, colchicina, penicilamina şi ciclosporina. Totuşi, rolul lor în tratamentul BPI urmează să fie determinat.

Multe cauze de BPI sunt cronice şi ireversibile, în ciuda terapiei discutate anterior, iar atunci poate fi luat în considerare transplantul pulmonar (Cap. 24).

FORME PARTICULARE DE BPI

FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

FPI este cea mai comună formă de pneumonie interstiţială idiopatică. Separarea FPI de alte forme de fibroză pulmonară este un pas important în evaluarea tuturor pacienţilor care se prezintă cu BPI. FPI are în mod distinct un răspuns slab la terapie şi un prognostic prost.

Manifestări clinice

La examenul fizic pot fi prezente dispnee de efort, tuse neproductivă şi raluri inspiratorii cu sau fără hipocratism digital. Imaginile pulmonare de HRTC arată tipic opacităţi reticulare neuniforme, predominant bazale, subpleurale, deseori asociate cu bronşiectazii de tracţiune şi aspect de fagure de miere (Fig. 19-3). Constatările atipice care trebuie să sugereze un diagnostic alternativ includ anomalii extensive tip sticlă mată, opacităţi nodulare, predominanţa zonei superioare sau medii, limfadenopatie accentuată hilară sau mediastinală. Testele funcţionale pulmonare deseori indică un pattern restrictiv, D_{Lco} redusă şi hipoxemie arterială exagerată sau provocată de efort.

Constatări histologice

Confirmarea prezenţei patternului de PIO la examinarea histologică este esenţială pentru a confirma diagnosticul. Biopsiile transbronşice nu sunt utile în stabilirea diagnosticului şi de obicei sunt necesare biopsiile chirurgicale. Semnul distinctiv histologic şi criteriul diagnostic cel mai important pentru PIO este aspectul eterogen la magnificaţie mică, cu alternarea zonelor de plămân normal, inflamaţie interstiţială, focare de fibroblaşti proliferativi, fibroză colagenică densă şi aspect tip fagure de miere. Aceste modificări histologice afectează cel mai sever parenchimul periferic, subpleural. Inflamaţia interstiţială este de obicei neuniformă şi constă dintr-un infiltrat limfoplasmocitar în septurile alveolare, asociat cu hiperplazia pneumocitelor tip 2. Zonele fibrotice sunt compuse în primul rând din colagen dens, deşi se constată frecvent focare diseminate de fibroblaşti proliferativi. Extinderea proliferării fibroblastice este predictivă pentru progresia bolii. Zonele de modificări în fagure de miere sunt compuse din spaţii aeriene fibrotice chistice care frecvent sunt căptuşite cu epiteliu bronhiolar şi umplute cu mucină. Hiperplazia muşchilor netezi este observată în mod obişnuit în zonele de fibroză şi în cele cu modificări în fagure de miere. Un tipar fibrotic cu anumite caracteristici similare PIO poate fi descoperit în stadiul cronic al mai multor tulburări specifice, cum ar fi pneumoconiozele (ex. asbestoza), leziuni de iradiere, anumite boli pulmonare induse de medicamente (ex. nitrofurantoină), aspiraţia cronică, sarcoidoza, pneumonitele de hipersensibilitate cronice, pneumonia eozinofilică organizată cronică, HPCL. În mod obişnuit, în aceste situaţii sunt prezente alte trăsături histopatologice, permiţând astfel diferenţierea de alte leziuni cu tipar asemănător PIO. În consecinţă, termenul *pneumonie interstiţială obişnuită* este folosit pentru pacienţii la care leziunea este idiopatică şi neasociată cu alte afecţiuni.

TRATAMENT **Managementul problemelor la pacienţii cu FPI**

Pacienţii netrataţi cu FPI prezintă progresia continuă a bolii şi au o rată de mortalitate mai mare. Nu există terapie eficientă pentru FPI. Microaspiraţia cronică secundară refluxului gastroesofagian poate juca un rol în patogeneza şi istoricul natural al FPI. Pacienţii cu FPI şi emfizem coexistent (fibroză pulmonară combinată cu emfizem [FPCE]) au probabilitate mai mare de a necesita oxigenoterapie pe termen lung şi de a dezvolta hipertensiune pulmonară şi pot avea un rezultat mai sumbru decât cei fără emfizem.

Pacienţii cu FPI pot avea o deteriorare acută a bolii secundare infecţiilor, embolismului pulmonar sau pneumotoraxului. Insuficienţa cardiacă şi cardiopatia ischemică sunt probleme obişnuite la pacienţii cu FPI, reprezentând aproximativ o treime din decese. Aceşti pacienţi experimentează în mod obişnuit o fază accelerată de declin clinic rapid care este asociată cu un prognostic prost (aşa numitele exacerbări ale FPI). Aceste exacerbări sunt definite de: agravarea dispneei în câteva zile până la 4 săptămâni; anomalii noi tip sticlă mată dezvoltate difuz, şi/sau condensare suprapusă pe un tipar de fond reticu-

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

lar sau tip fagure de miere concordant cu cel al PIO; agravarea hipoxemiei, și absența pneumoniei infecțioase, insuficienței cardiace și sepsisului. Rata acestor exacerbări acute variază de la 10 la 57%, depinzând aparent de durata urmăririi. În timpul acestor episoade, tiparul histopatologic al afectării alveolare difuze este deseori descoperit pe fondul PIO. În managementul exacerbărilor FPI nu a fost găsită nicio terapie eficientă. Deseori este necesară ventilația mecanică, dar este de obicei fără succes, cu o rată a mortalității în spital de până la trei sferturi din pacienți. La cei care supraviețuiesc, o recurență a exacerbării este obișnuită și, de obicei, determină decesul de această dată.

Transplantul pulmonar trebuie avut în vedere pentru pacienții care experimentează deteriorare progresivă, în ciuda managementului medical optim, și care îndeplinesc criteriile stabilite (Cap. 24).

PNEUMONIA INTERSTIȚIALĂ NESPECIFICĂ

Această afecțiune definește un subgrup de pneumonii idiopatice care pot fi diferențiate clinic și patologic de PIO, PID, PIA și BOOP idiopatică. Important, multe cazuri cu acest tipar histopatologic apar în contextul tulburării subiacente, precum o boală a țesutului conjunctiv, BPI indusă de medicamente sau pneumonita cronică de hipersensibilitate.

Pacienții cu PINS idiopatică au caracteristici clinice, serologice, radiografice și morfopatologice puternic sugestive de boală autoimună și îndeplinesc criteriile pentru boala nediferențiată a țesutului conjunctiv. PINS idiopatică reprezintă un proces restrictiv subacut cu prezentare similară celei din FPI, dar de obicei la vârstă mai tânără, mai comun la femei care nu au fumat niciodată. Este deseori asociată cu boli febrile. HRTC indică opacități tip sticlă mată bilaterale, subpleurale, deseori asociate cu scăderea volumului lobului inferior (Fig. 19-4). Pot fi prezente zone neuniforme de condensare a spațiilor aeriene și anomalii reticulare, dar aspectul în fagure de miere este neobișnuit. Caracteristica histopatologică-cheie a PINS este uniformitatea implicării interstițiale pe secțiunea de biopsie, iar aceasta poate fi predominant celulară sau fibrozantă. Există o heterogenitate temporală și spațială mai mică decât în PIO și aspectul de fagure de miere este găsit doar puțin sau deloc. Varianta celulară este rară. Spre deosebire de pacienții cu FPI (PIO), majoritatea pacienților cu PINS au prognostic bun (rata de mortalitate la 5 ani estimată de < 15%), cei mai mulți prezentând ameliorare după tratamentul cu glucocorticoizi, deseori utilizat în combinație cu azatioprină.

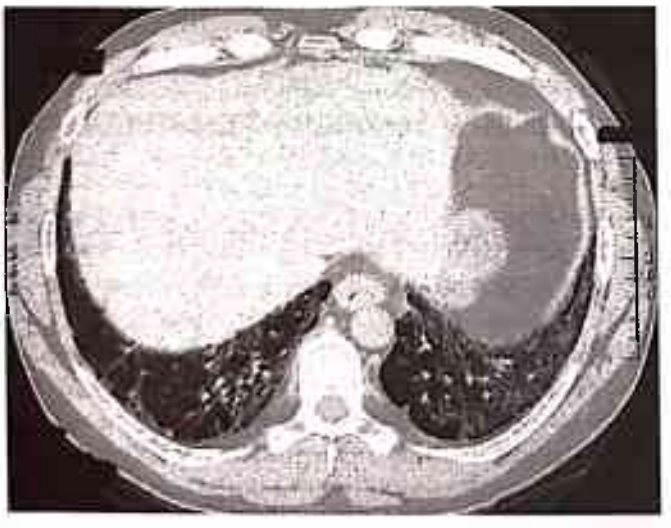


FIGURA 19-4
Pneumonia interstițială nespecifică. HRTC prin plămânul inferior indică scăderea volumului cu anomalii tip sticlă mată extensive, anomalii reticulare și bronșiectazii de tracțiune. Se observă cruțarea plămânului imediat adiacent pleurei. Histologia a indicat o combinație de inflamație și fibroză ușoară.

PNEUMONIA INTERSTIȚIALĂ ACUTĂ (SINDROMUL HAMMAN-RICH)

PIA este o formă rară, fulminantă a leziunii pulmonare caracterizată histologic prin deteriorare alveolară difuză la biopsia pulmonară. Cei mai mulți pacienți au vârsta peste 40 de ani. PIA se prezintă asemănător sindromului de detresă respiratorie acută (ARDS) (Cap. 29) și, probabil, corespunde subgrupului de cazuri de ARDS idiopatice. Debutul este de obicei abrupt la un individ sănătos anterior. Este obișnuită boala prodromală, care durează de obicei 7-14 zile înainte de prezentare. Manifestările comune la prezentare sunt febra, tusea și dispneea. Pe radiografia pulmonară este prezentă opacifierea difuză, bilaterală a spațiilor aeriene. HRTC indică zone bilaterale, neuniforme, simetrice, de atenuare tip sticlă mată. Pot fi prezente și zone bilaterale de condensare a spațiilor aeriene. Poate fi observată distribuția predominant subpleurală. Diagnosticul de PIA necesită prezența unui sindrom clinic de ARDS idiopatic și confirmarea histopatologică a afectării alveolare difuze organizate. Prin urmare, pentru confirmarea diagnosticului este necesară biopsia pulmonară. Cei mai mulți pacienți au hipoxemie moderată sau severă și dezvoltă insuficiență respiratorie. Ventilația mecanică este deseori necesară. Rata mortalității este mare (> 60%), cu cei mai mulți pacienți decedând în următoarele 6 luni de la prezentare. Au fost raportate recidive. Totuși, cei care se refac au deseori o ameliorare substanțială a funcției pulmonare. Principalul tratament este de suport. Nu este clar dacă glucocorticoterapia este eficientă.

PNEUMONIA CRIPTOGENICĂ ORGANIZATĂ

PCO este un sindrom clinicopatologic de etiologie necunoscută. Debutul este de obicei în deceniile al cincilea și al șaselea. Prezentarea poate fi a unei boli asemănătoare răcelii cu tuse, febră, indispoziție, oboseală și scădere în greutate. Ralurile inspiratorii sunt frecvent prezente la examenul

fizic. Funcția pulmonară este de obicei afectată, cel mai adesea cu o disfuncție ventilatorie restrictivă și hipoxemie arterială. Manifestările radiologice sunt distinctive, constând în opacități alveolare bilaterale, neuniforme sau difuze, în prezența unui volum pulmonar normal. Opacitățile pulmonare recurente și migratorii sunt comune. HRTC indică zone de condensare a spațiilor aerice, opacități tip sticlă mată, opacități nodulare mici și îngroșarea și dilatarea pereților bronșici. Aceste modificări apar mai frecvent la periferia pulmonară și în câmpurile pulmonare inferioare. Biopsia pulmonară indică țesut de granulație în căile aeriene mici, ductele alveolare și spațiile aeriene, cu inflamație cronică în alveolele înconjurătoare. Glucocorticoterapia induce refacerea clinică la două treimi din pacienți. Puțini pacienți au evoluții rapid progresive cu rezultate fatale în ciuda glucocorticoizilor.

Focarele de pneumonie organizată reprezintă o reacție nespecifică a leziunilor pulmonare descoperite adiacent celorlalte procese patologice sau ca o componentă a altor afecțiuni pulmonare primare (ex. criptococoză, granulomatoză cu poliangeită Wegener, limfom, pneumonită de hipersensibilitate și pneumonie eozinofilică). În consecință, specialistul trebuie să reevalueze atent pacientul cu asemenea leziuni histopatologice pentru excluderea acestor posibilități.

BPI ASOCIATE CU FUMATUL

Pneumonia interstițială descuamativă

PID este o entitate rară, dar distinctă clinic și morfopatologic descoperită aproape exclusiv la fumătorii de țigări. Semnul histologic distinctiv este acumularea extensivă de macrofage în spațiile intraalveolare cu fibroză interstițială minimă. Vârful incidenței este în deceniile al patrulea și al cincilea. Cei mai mulți pacienți se prezintă cu dispnee și tuse. Testele funcționale pulmonare prezintă un pattern restrictiv cu reducerea D_{Pco} și hipoxemie arterială. Radiografia toracică și HRTC arată de obicei opacități neclare difuze. Recunoașterea clinică a PID este importantă, deoarece procesul este asociat cu un prognostic mai bun (rată de supraviețuire la 10 ani de ~70%) ca răspuns la încetarea fumatului. Nu există date care să arate că glucocorticoizii sistemici sunt eficienți în PID.

BPI asociată cu bronșiolita respiratorie

BPI asociată cu bronșiolita respiratorie (BPI-BR) este considerată un subgrup al PID și este caracterizată de acumularea macrofagelor în alveolele peribronșice. Prezentarea clinică este similară celei din PID. Ralurile sunt deseori auscultate la examenul toracelui și apar în timpul inspirației; uneori, continuă în expir. Procesul este cel mai bine vizualizat pe imaginile pulmonare HRTC, care arată îngroșarea peretului bronșic, noduli centrolobulari, opacități tip sticlă mată și emfizem cu sechestrare de aer. BPI-BR pare să se rezolve la cei mai mulți pacienți doar după renunțarea la fumat.

Histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans

Este o boală pulmonară difuză, rară, legată de fumat, care afectează în primul rând bărbații cu vârste între 20 și 40 de ani. Prezentarea clinică variază de la stare asimptomatică la progresia rapidă a afecțiunii. Cea mai comună manifestare clinică la prezentare constă în tuse, dispnee, durere toracică, scădere în greutate și febră. Pneumotoraxul apare la ~25% din pacienți. Hemoptizia și diabetul insipid sunt manifestări rare. Semnele radiologice variază în funcție de starea bolii. Combinația de noduli difuzi sau stelați (2-10 mm în diametru), opacități reticulare sau nodulare, chisturi cu formă bizară în zona superioară, conservarea volumului pulmonar și neafectarea unghiurilor costofrenice sunt caracteristici ale HPCL. HRTC care indică o combinație de noduli și chisturi cu perete subțire este teoretic diagnostică pentru HPCL. Cea mai comună anomalie a funcției pulmonare este reducerea semnificativă a Dp_{CO}, deși pot apărea grade variabile ale disfuncției restrictive, limitarea fluxului de aer și diminuarea capacității de efort. Constatarea histopatologică caracteristică în HPCL este prezența leziunilor nodulare sclerozante care conțin celule Langerhans însoțite de infiltrate celulare mixte. Leziunile nodulare sunt slab definite și sunt distribuite în mod bronșiolocentric cu intervenția parenchimului pulmonar normal. Pe măsură ce boala avansează, fibroza progresează spre implicarea țesutului pulmonar adiacent, conducând la lărgirea pericicatricială a spațiilor aeriene, care contribuie la modificările chistice concomitente. Întreruperea fumatului reprezintă cheia tratamentului, conducând la ameliorare clinică la o treime din pacienți. Cei mai mulți pacienți cu HPCL experimentează boală persistentă sau progresivă. Decesul din cauza insuficienței respiratorii apare la ~10% din pacienți.

BPI ASOCIATE CU BOLILE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Constatările clinice sugestive de boală a țesutului conjunctiv (durere musculoscheletală, slăbiciune, oboseală, febră, dureri sau tumefacții articulare, fotosensibilitate, fenomenul Raynaud, pleurită, xeroftalmie, xerostomie) trebuie căutate la orice pacient cu BPI. BȚC pot fi dificil de exclus din moment ce manifestările pulmonare preced ocazional manifestările sistemice tipice cu luni sau ani. Cea mai comună formă de implicare pulmonară este patternul histopatologic de pneumonie interstițială nespecifică. Totuși, determinarea naturii precise a implicării pulmonare în cele mai multe BȚC este dificilă din cauza incidenței crescute a implicării pulmonare cauzate de complicațiile asociate bolii: disfuncție esofagiană (ce predispune la aspirație și infecții secundare), slăbiciunea musculaturii respiratorii (atelectazie și infecții secundare), complicații ale terapiei (infecții oportuniste) și malignități asociate.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Scleroza sistemică progresivă (SSP)

Dovada clinică a BPI este prezentă la aproape o jumătate dintre pacienții cu SSP, iar dovada histopatologică la trei sferturi. Testele funcționale pulmonare indică un tipar restrictiv și afectarea capacității de difuziune, deseori înaintea apariției oricărei dovezi clinice sau radiografice a bolii pulmonare. Boala vasculară pulmonară singură sau în asociere cu fibroza pulmonară, pleurita sau pneumonita de aspirație recurentă sunt surprinzător de rezistente la modele curente de terapie.

Artrita reumatoidă

BPI asociate cu artrita reumatoidă (AR) sunt mai obișnuite la bărbați. Manifestările pulmonare de AR includ pleurezie cu sau fără revărsat, BPI în până la 20% din cazuri, noduli necrobiotici (noduli reumatoizi intrapulmonari nepneumoconiotici) cu sau fără cavități, sindromul Caplan (pneumoconioză reumatoidă), hipertensiune pulmonară secundară vasculitei pulmonare reumatoide, pneumonie organizată și obstrucția căilor aeriene superioare din cauza artritei crico-aritenoidiene.

Lupusul eritematos sistemic

Boala pulmonară este o complicație comună a LES. Pleurita cu sau fără revărsat este cea mai frecventă manifestare pulmonară. Alte manifestări pulmonare includ atelectazie, disfuncție diafragmatică cu scăderea volumelor pulmonare, boală vasculară pulmonară, hemoragie pulmonară, edem pulmonar uremic, pneumonie infecțioasă și pneumonie organizată. Pneumonita lupică acută caracterizată prin capilarită pulmonară care conduce la hemoragie alveolară este neobișnuită. BPI cronică, progresivă este neobișnuită. Este importantă excluderea infecției pulmonare. Deși implicarea pleuro-pulmonară poate să nu fie evidentă clinic, testele funcționale pulmonare, în special D_{Lco} indică anomalii la mulți pacienți cu LES.

Polimiozita și dermatomiozita (PM/DM)

BPI apare la ~10% din pacienții cu PM/DM. Pe radiografie apar opacități difuze reticulare sau nodulare cu sau fără componentă alveolară, cu predilecție pentru bazele pulmonare. BPI apar mai frecvent în subgrupul pacienților cu un anticorp anti-Jo-1 direcționat împotriva histidil ARNt sintetazei. Poate fi prezentă slăbiciunea mușchilor respiratori care contribuie la pneumonia de aspirație. O boală rapid progresivă caracterizată prin deteriorare alveolară difuză poate cauza insuficienței respiratorii.

Sindromul Sjögren

Uscăciunea generală și lipsa secrețiilor căilor respiratorii cauzează problemele principale de disfonie, tuse și bronșită. Pneumonita interstițială limfocitară, limfomul, pseudolimfomul, bronșiolita și bronșiolita obliterantă sunt asociate cu această afecțiune. Biopsia pulmonară este frecvent necesară pentru stabilirea unui diagnostic pulmonar precis. Glucocorticoizii au fost utilizați în managementul BPI asociate cu sindrom Sjögren cu anumite grade de succes clinic.

BPI INDUSE DE MEDICAMENTE

Multe clase de medicamente au potențialul de a induce BPI difuze, care se manifestă cel mai frecvent cu dispnee de efort și tuse neproductivă. Este necesar un istoric detaliat al medicației luate de pacient pentru a identifica bolile induse de medicamente, inclusiv medicația eliberată fără prescripție, picăturile nazale uleioase și produsele cu petroleum (ulei mineral). În cele mai multe cazuri, patogeneza este necunoscută, deși este probabilă combinația de efecte toxice directe ale medicamentului (sau metaboliților săi) și evenimentele inflamatorii și imunologice indirecte. Debutul bolii poate fi abrupt și fulminant sau insidios, întinzându-se de la săptămâni la luni. Medicamentul poate fi luat timp de mai mulți ani înainte de a dezvolta reacții (ex. amiodarona) sau boala pulmonară poate apărea la săptămâni sau ani după ce medicamentul a fost întrerupt (ex. carmustină). Extinderea și severitatea bolii sunt, de obicei, corelate cu doza. Tratamentul constă în întreruperea oricărui medicament posibil cauzator și terapie de susținere.

PNEUMONIA EOZINOFILICĂ

(vezi Cap. 9)

PROTEINOZA ALVEOLARĂ PULMONARĂ (PAP)

Deși nu este strict o BPI, PAP seamănă și prin urmare este considerată una din aceste afecțiuni. S-a presupus că un defect al funcției macrofagelor, mai specific afectarea capacității de prelucrare a surfactantului, poate juca un rol în patogeneza PAP. Această boală difuză este caracterizată prin acumularea în spațiile aeriene distale a unui material amorf, lipoproteic, PAS-pozitiv. Inflamația pulmonară este diminuată sau absentă, iar arhitectura plămânului este conservată. PAP este o boală autoimună cu un anticorp neutralizant al izotipului imunoglobulinei G împotriva factorului stimulator al coloniilor de granulocite-macrofage (GM- CSF). Aceste constatări sugerează că neutralizarea bioactivității GM-CSF de către anticorp cauzează disfuncția macrofagelor alveolare, care determină reducerea clearance-ului surfactantului. Există trei clase distincte de PAP: dobândite (90% din toate cazurile), congenitale și secundare. *PAP congenitală* este transmisă autozomal recesiv și este cauzată de starea homozigotă a unei mutații de schimbare de cadru (121ins2) în gena *SP-B*, care conduce la ARNm SP-B instabil, reducerea nivelurilor proteice și *tulburări secundare ale procesării SP-C*. *PAP secundară* este rară în rândul adulților și

este cauzată de intoleranță proteinică lizinurică, silicoză acută și alte sindroame de inhalare, tulburări cu imunodeficiență și malignități (aproape exclusiv de origine hematopoietică) și afecțiuni hematopoietice.

Vârsta tipică de prezentare este 30-50 de ani și predomină bărbații. Prezentarea clinică este de obicei insidioasă și se manifestă prin dispnee de efort progresivă, oboseală, scădere în greutate și febră joasă. Tusea neproductivă este obișnuită, dar ocazional poate apărea expectorarea de material gelatinos „compact". Policitemia, hipergamaglobulinemia și niveluri crescute de LDH sunt obișnuite. În PAP au fost găsite niveluri serice semnificativ crescute ale proteinelor A și D ale surfactantului pulmonar. În absența oricărei cauze secundare cunoscute de PAP, un titru seric crescut de anticorpi anti-GM-CSF este foarte sensibil și specific pentru diagnosticul de PAP dobândită. Nivelurile de anticorpi anti-GM-CSF din lichidul de LBA se corelează mai bine cu severitatea PAP decât titrurile serice. Radiografic, opacitățile alveolare simetrice bilaterale localizate central în zonele mediene și inferioare pulmonare au o distribuție în „aripi de fluture". HRTC arată opacități tip sticlă mată și structuri intralobulare și septuri interlobulare îngroșate. Lavajul/lavajele pulmonar(e) complet(e) printr-o sondă endotraheală cu dublu lumen oferă o ameliorare multor pacienți cu dispnee și hipoxemie progresivă și, de asemenea, poate/pot oferi beneficii pe termen lung.

LIMFANGIOLEIOMIOMATOZA PULMONARĂ

Limfangioleiomiomatoza (LAM) pulmonară reprezintă o afecțiune rară, care afectează femeile la premenopauză și trebuie suspectată la femeile tinere cu „emfizem", pneumotorax recurent sau revărsat pleural chilos. Este deseori greșit diagnosticată ca astm sau bronhopneumopatie obstructivă cronică. Morfopatologic, LAM se caracterizează prin proliferarea mușchilor netezi interstițiali pulmonari atipici și formarea de chisturi. Celulele musculare netede imature care apar reacționează cu glicoproteina 100-kDa (gp 100) descoperită original în celulele melanomului uman. Populația albă este în mod obișnuit afectată mult mai mult decât membrii altor grupuri rasiale. Boala se accelerează în timpul sarcinii și dispare după ovarectomie. Acuzele obișnuite la prezentare sunt dispneea, tusea și durerea toracică. Hemoptizia poate pune viața în pericol. Pneumotoraxul spontan apare la 50% din pacienți. Meningiomul și angiomiolipomul renal (hamartoame), constatări caracteristice în afecțiunea genetică scleroza tuberoasă, sunt de asemenea comune la pacienții cu LAM. Chilotoraxul, chiloperitoneul (ascitele chiloase), chiluria și chilopericardul sunt alte complicații. Testele funcționale pulmonare indică de obicei pattern obstructiv sau mixt obstructiv-restrictiv, iar schimbul de gaze este de obicei anormal. HRTC arată chisturi cu pereții subțiri înconjurate de plămân normal fără predominanță zonală. Progresia este obișnuită, cu o supraviețuire medie de 8-20 ani de la diagnosticare. Nicio terapie nu are beneficiu dovedit în LAM. Au fost utilizați progesteronul (10 mg/zi), analogii hormonului eliberator de hormon luteinizant și sirolimus. Ovarectomia nu mai este recomandată, iar medicamentele care conțin estrogen trebuie întrerupte. Transplantul pulmonar oferă singura speranță de vindecare, în ciuda raportărilor de boală recurentă în plămânul transplantat.

SINDROAMELE DE BPI CU HEMORAGIE ALVEOLARĂ DIFUZĂ

Leziunile arteriolelor, venulelor și ale capilarelor septurilor alveolare (perete alveolar sau interstițial) pot conduce la hemoptizie secundară discontinuității membranei bazale alveolo-capilare. Aceasta determină hemoragie în spațiile alveolare, ceea ce caracterizează HAD. Capilarita pulmonară, caracterizată prin infiltrație neutrofilică în septurile alveolare, poate conduce la necroza acestor structuri, la pierderea integrității structurale capilare și la deversarea hematiilor în spațiul alveolar. Uneori, sunt observate necroza fibrinoidă interstițială și hematii în spațiul interstițial. Poate apărea și hemoragia pulmonară blândă (HAD fără inflamația structurilor alveolare).

Debutul clinic este deseori abrupt, cu tuse, febră și dispnee. Detresa respiratorie severă ce necesită suport ventilator poate fi evidentă la prezentarea inițială. Deși este așteptată hemoptizia, ea poate fi absentă în momentul prezentării într-o treime din cazuri. Pentru pacienții fără hemoptizie, opacități alveolare noi, un nivel de hemoglobină în scădere și lichidul de LBA hemoragic indică diagnosticul. Radiografia toracică este nespecifică și cel mai frecvent arată opacități alveolare noi, neuniforme sau difuze. Episoadele recurente de HAD pot conduce la fibroză pulmonară, manifestată prin opacități interstițiale pe radiografia toracică. Sunt frecvente nivelul crescut al leucocitelor și hematocritul în scădere. Dovada pentru afectarea funcției renale cauzată de glomerulonefrita necrozantă segmentară focală, de obicei cu formare de semilună, poate fi prezentă.

Pot apărea grade variate de hipoxemie și sunt deseori suficient de severe pentru a necesita suport ventilator. D_{Pco} poate fi crescută, rezultând din creșterea hemoglobinei din compartimentul alveolar. Evaluarea țesutului pulmonar sau renal cu tehnici imunofluorescente indică absența complexelor imune (pauci-imune) în granulomatoza cu poliangeită (Wegener), glomerulonefrita pauci-imună cu poliangeită microscopică și capilarita pulmonară izolată. În BTC, în particular în LES, este găsit un pattern granular și în sindromul Goodpasture – o depunere liniară caracteristică. Depunerea granulară a complexelor imune care conțin Ig A este prezentă în purpura Henoch-Schönlein.

Elementul central al terapiei HAD asociate cu vasculitele sistemice, sindromul Goodpasture și capilarita pulmonară izolată este metilprednisolon *i.v.*, 0,5-2 g în doze divizate, timp de până la 5 zile, urmat de o scădere graduală a dozei și apoi menținerea unui preparat oral. Inițierea

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

promptă a terapiei este importantă, în special în fața unei insuficiențe renale, deoarece are șansele cele mai bune de conservare a funcției renale. Decizia de a începe altă terapie imunosupresoare (ciclosporină sau azatioprină) depinde de severitatea bolii.

Sindromul Goodpasture

Hemoragia pulmonară și glomerulonefrita sunt caracteristice la cei mai mulți pacienți cu această boală. Sunt prezenți autoanticorpii anti-membrane bazale ale glomerulilor renali și alveolelor pulmonare. Acest sindrom se poate prezenta și recidiva ca HAD fără glomerulonefrită asociată. În asemenea cazuri, anticorpii circulanți anti-membrană bazală sunt deseori absenți, iar singurul mod de stabilire a diagnosticului este prin demonstrarea imunofluorescenței liniare în țesutul pulmonar. Histologia subiacentă poate fi hemoragie blândă sau HAD asociată cu capilarită. Plasmafereza a fost recomandată ca tratament adjuvant.

BOLI EREDITARE ASOCIATE CU BPI

Opacitățile pulmonare și simptomele respiratorii tipice ale BPI se pot dezvolta la membrii înrudiți ai unei familii și în câteva boli ereditare. Aceste boli includ facomatoza, scleroza tuberoasă și neurofibromatoza, și bolile de stocare lizozomală – boala Niemann-Pick și boala Gaucher. Sindromul Hermansky-Pudlak este o afecțiune autozomal recesivă în care pot apărea colita granulomatoasă și BPI. Este caracterizată de albinism oculo-cutanat, diateză hemoragică secundară disfuncției trombocitare și acumularea cromolipidului, materialului lipofuscinic în celulele sistemului reticuloendotelial. La biopsia pulmonară este găsit un pattern fibrotic, dar macrofagele alveolare pot conține incluziuni asemănătoare ceroidului citoplasmatic.

BPI CU RĂSPUNS GRANULOMATOS ÎN ȚESUTUL PULMONAR SAU STRUCTURILE VASCULARE

Inhalarea pulberilor organice, care determină pneumonite de hipersensibilitate, sau a celor anorganice, precum siliciul, care provoacă reacție inflamatorie granulomatoasă, ce conduce la BPI, produce boli de etiologie cunoscută (Tabelul 19-1), care sunt discutate în capitolele 9 și 10. Sarcoidoza este predominantă în rândul bolilor granulomatoase de cauze necunoscute în care BPI este o caracteristică importantă.

Vasculitele granulomatoase

Vasculitele granulomatoase sunt caracterizate de angeită pulmonară (inflamația și necroza vaselor sangvine) cu formarea de granuloame asociate (ex. infiltrate de limfocite, plasmocite, celule epitelioide sau histiocite, cu sau fără prezența celulelor gigantice multinucleate, uneori cu necroză tisulară). Plămânii sunt aproape întotdeauna implicați, deși poate fi afectat orice sistem sau organ. Granulomatoza cu poliangeită (Wegener) și angeita și granulomatoza alergică (sindromul Churg-Strauss) afectează în primul rând plămânul, dar sunt asociate și cu vasculită sistemică. Vasculitele granulomatoase, în general limitate la plămân, includ granulomatoză sarcoidă necrozantă și angeită și granulomatoză limfocitară benignă. Infecțiile granulomatoase și angeita pulmonară provocată de substanțe embolice iritante (ex. talc) sunt cauze importante cunoscute de vasculită pulmonară.

TULBURĂRILE LIMOCITARE INFILTRATIVE

Acest grup de tulburări este caracterizat prin infiltrația limfocitară și plasmocitară a parenchimului pulmonar. Tulburările sunt fie benigne, fie se pot comporta ca limfoame de grad scăzut. Sunt incluse limfadenopatia angioimunoblastică cu disproteinemie, o tulburare rară limfoproliferativă caracterizată prin limfadenopatie difuză, febră, hepatosplenomegalie și anemie hemolitică, cu BPI, în anumite cazuri.

Pneumonita interstițială limfocitară

Această formă rară de BPI apare la adulți, unii din cei care au o boală autoimună sau disproteinemie. A fost raportată la pacienții cu sindrom Sjögren și infecție HIV.

Granulomatoza limfomatoidă

Această tulburare multisistemică de etiologie necunoscută este un limfom angiocentric malign (celule T) caracterizat prin infiltrat limfoid polimorfic, angeită și granulomatoză. Deși poate afecta teoretic orice organ, este cel mai frecvent caracterizată prin implicare pulmonară, cutanată și a sistemului nervos central.

GRANULOMATOZA BRONHOCENTRICĂ

Mai degrabă decât o entitate clinică specifică, granulomatoza bronhocentrică (GB) este un termen histologic descriptiv care este aplicat unei reacții morfopatologice neobișnuite și nespecifice la o varietate de leziuni ale căilor respiratorii. Există dovada că GB este cauzată de reacție de hipersensibilitate la *Aspergillus* sau la alți fungi la pacienții cu astm. Aproximativ jumătate din pacienții descriși au avut astm cronic cu wheezing sever și eozinofilia sângelui periferic. La pacienții cu astm, GB probabil reprezintă o manifestare patologică a aspergilozei bronhopulmonare sau a altor micoze alergice. La pacienții fără astm, GB a fost asociată cu

AR și cu o varietate de infecții, inclusiv tuberculoza, echinococoza, histoplasmoza, coccidioidomicoza și nocardioza. Radiografia toracică indică leziuni nodulare de formă neregulată sau tumorale cu limite slab definite, care sunt de obicei unilaterale și solitare, cu predominanță în lobii superiori. Glucocorticozii sunt tratamentul de elecție, deseori cu rezultate excelente, deși recidivele pot apărea atunci când terapia este diminuată sau stopată.

CONSIDERAȚII GLOBALE

Există date epidemiologice limitate ce descriu prevalența sau incidența BPI în populația generală. Cu puține excepții, precum sarcoidoza și anumite expuneri ocupaționale și legate de mediu, se pare că nu sunt diferențe semnificative în prevalența sau incidența BPI în rândul diferitelor populații. Pentru sarcoidoză, sunt importante diferențele de mediu, rasiale și genetice.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 20

TROMBOZA VENOASĂ PROFUNDĂ ȘI TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR

Samuel Z. Goldhaber

EPIDEMIOLOGIE

Tromboembolismul venos (TEV), care cuprinde tromboza venoasă profundă (TVP) și tromboembolismul pulmonar (TEP), reprezintă una din cele trei cauze principale cardiovasculare de deces, alături de infarctul miocardic și accidentul vascular. TEV poate cauza deces prin TEP sau, la supraviețuitori, hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică și sindrom postflebitic. Chirurgul general al SUA a declarat că TEP este cea mai frecventă cauză prevenibilă de deces în rândul pacienților spitalizați. Programul Medicare a etichetat TEP și TVP care apar după protezarea totală a șoldului sau genunchiului ca „eveniment inacceptabil" vreodată și nu mai rambursează spitalelor cheltuielile suplimentare asociate cu tratarea acestei complicații postoperatorii. Noi organizații non-profit au început să educe profesioniștii din sistemul sanitar și publicul asupra consecințelor medicale ale TEV, factorilor de risc și semnelor de atenționare.

Anual, în Statele Unite survin între 100.000 și 300.000 de decese legate de TEV. Rata mortalității și durata internării în spital scad pe măsură ce taxele pentru îngrijirea intraspitalicească cresc. Aproximativ trei din patru evenimente asimptomatice de TEV apar în comunitate, restul sunt dobândite în spital. Anual, în SUA, aproximativ 14 milioane de pacienți spitalizați prezintă risc moderat sau ridicat de TEV: 6 milioane de pacienți cu intervenție chirurgicală majoră și 8 milioane de pacienți cu comorbidități, precum insuficiență cardiacă, cancer și accident vascular cerebral. Paradigma profilaxiei s-a modificat de la complianță voluntară la obligatorie odată cu ghidurile de prevenire a TEV în rândul pacienților internați. Cu o estimare de 370.000 de decese legate de TEP anual în Europa, costurile directe proiectate pentru îngrijirea asociată a TEV depășesc 3 miliarde de euro pe an. În Japonia, având în vedere că stilul de viață devine tot mai influențat de vest, rata TEV este în creștere.

Efectele pe termen lung ale TEV nefatal scad calitatea vieții. Hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică cauzează deseori dizabilități și dispnee. Un efect târziu al TVP este *sindromul postflebitic*, care apare la final la mai mult de jumătate din pacienții cu TVP. Sindromul postflebitic (denumit și *sindrom posttrombotic* sau *insuficiență venoasă cronică*) reprezintă o complicație tardivă a TVP care determină incompetența valvelor venoase ale membrelor inferioare și exsudarea lichidul interstițial. Pacienții acuză tumefacția cronică a gleznelor sau gambelor și dureri în membrele inferioare, în special după ortostatism prelungit. În cea mai severă formă, sindromul postflebitic determină ulcerații cutanate, în special la maleola internă a piciorului. Nu există terapie medicală eficientă pentru această afecțiune.

Stările protrombotice

Trombofilia contribuie la riscul de tromboză venoasă. Cele mai întâlnite două mutații genetice autozomal dominante sunt mutația genei pentru factorul V Leiden, care determină rezistența la proteina C activată (care inactivează factorii de coagulare V și VIII) și mutația genei pentru protrombină, care crește concentrația protrombinei plasmatice. Antitrombina, proteina C și proteina S sunt inhibitori ai coagulării care apar natural. Deficiențele acestor factori sunt asociate cu TEV, dar sunt rare. Hiperhomocisteinemia poate crește riscul de TEV, dar scăderea nivelului homocisteinei cu acid folic, vitamina B_6 sau vitamina B_{12} nu reduce incidența acestuia. Sindromul anticorpilor antifosfolipidici este cea mai frecventă cauză dobândită de trombofilie și este asociată cu tromboză venoasă sau arterială. Alți factori predispozanți comuni includ cancerul, hipertensiunea arterială sistemică, bronhopneumopatia obstructivă cronică, călătoriile lungi cu avionul, poluarea atmosferică, obezitatea, fumatul țigărilor, consumul cantităților crescute de carne roșie, contraceptivele orale, sarcina, substituția hormonală postmenopauză, intervențiile chirurgicale și traumatismele.

FIZIOPATOLOGIE

Embolizarea

Când trombii venoși sunt dislocați de la locul formării lor, ei embolizează în circulația arterială pulmonară sau, paradoxal, în circulația arterială printr-un foramen ovale permeabil sau printr-un defect septal atrial. Aproximativ jumătate din pacienții cu tromboză venoasă pelvină sau TVP proximală a picioarelor dezvoltă TEP, care este deseori asimptomatic. Trombii venoși izolați ai gambei prezintă un risc mult mai mic de TEP, dar sunt sursa cea mai întâlnită de embolism paradoxal. Acești trombi mici pot traversa un foramen ovale permeabil sau un defect septal atrial, spre deosebire de trombii proximali, mai mari, ai piciorului. Odată cu creșterea utilizării cronice de catetere venoase centrale pentru hiperalimentare și chimioterapie, ca și a inserărilor mai frecvente de pacemakere permanente și defibrilatoare cardiace interne, tromboza venoasă a extremităților superioare devine o problemă mai comună. Acești trombi embolizează rar și cauzează TEP.

Fiziologie

Cele mai frecvente anomalii ale schimbului de gaze sunt hipoxemia (Po_2 arterială scăzută) și un gradient alveolo-arterial de presiune a O_2 crescut, ce reprezintă ineficiența transferului O_2 prin plămâni. Spațiul mort anatomic crește din cauză că aerul respirat nu intră în unitățile de schimb gazos ale plămânilor. Spațiul mort fiziologic crește din cauză că ventilația unităților de schimb gazos depășește fluxul sângelui venos prin capilarele pulmonare.

Alte anomalii fiziopatologice includ următoarele:

1. *Rezistență vasculară pulmonară crescută* din cauza obstrucției vasculare sau secreției de agenți neuroumorali vasoconstrictori, precum serotonina, de către trombocite. Eliberarea mediatorilor vasoactivi poate produce nepotrivirea ventilație-perfuzie, la locurile îndepărtate de embol, astfel contribuind la o potențială neconcordanță între un TEP mic și un gradient al O_2 alveolo-arterial mare.
2. *Deteriorarea schimbului de gaze* din cauza spațiului mort alveolar crescut prin obstrucție vasculară, hipoxemie prin hipoventilația alveolară în relație cu perfuzia în plămânul nonobstruat, șunt dreapta-stânga și deteriorarea transferului de monoxid de carbon din cauza pierderii suprafeței de schimb gazos.
3. *Hiperventilație alveolară* din cauza stimulării reflexe a receptorilor iritanți.
4. *Rezistență crescută a căilor respiratorii* din cauza constricției căilor aeriene distal de bronhii.
5. *Complianță pulmonară scăzută* din cauza edemului pulmonar, hemoragiei pulmonare sau diminuării surfactantului.

Disfuncția ventriculară dreaptă (VD)

Insuficiența cardiacă dreaptă progresivă reprezintă cauza obișnuită a decesului prin EP. Pe măsură ce rezistența vasculară pulmonară crește, tensiunea peretelui VD crește și determină ulterior dilatarea și disfuncția VD. Contracția VD continuă chiar și după ce ventriculul stâng (VS) începe să se relaxeze la sfârșitul sistolei. În consecință, septul interventricular se bombează și comprimă ventriculul stâng intrinsec normal. Se dezvoltă disfuncția diastolică a VS, atribuită deplasării septale, care determină reducerea distensibilității VS și deteriorarea umplerii VS în timpul diastolei. Creșterea tensiunii peretelui VD comprimă și artera coronară dreaptă, diminuează perfuzia subendocardică, limitează furnizarea de oxigen miocardului și poate precipita ischemia miocardică și infarctul VD. Subumplerea VS poate conduce la insuficiența debitului ventricular stâng și a presiunii arteriale sistemice, provocând astfel ischemie miocardică din cauza compromiterii perfuziei arteriale coronariene. În final, pot surveni colapsul circulator și decesul.

DIAGNOSTIC

Evaluarea clinică

Tromboembolismul venos mimează alte boli și embolia pulmonară este cunoscută ca „marea mască", îngreunând diagnosticul. TEP ocult este în special dificil de detectat când apare concomitent cu insuficiența cardiacă sau pneumonia. În asemenea circumstanțe, ameliorarea clinică deseori nu apare, în ciuda tratamentului medical standard al bolilor concomitente. Acest scenariu este un indiciu clinic al posibilei coexistențe a TEP.

Pentru pacienții cu TVP, cel mai frecvent istoric este o crampă în gamba inferioară care persistă mai multe zile și devine inconfortabilă pe măsură ce trece timpul. Pentru pacienții cu TEP, cel mai frecvent istoric este dispneea inexplicabilă.

La evaluarea pacienților cu posibil TEV, sarcina inițială este de a decide probabilitatea clinică a afecțiunii. Pacienții cu o probabilitate mică de TVP sau cu o probabilitate mică până la moderată de TEP pot scăpa evaluării diagnostice inițiale doar cu testul D-dimeri (vezi „Analizele de sânge") fără testele imagistice obligatorii (Fig. 20-1). Dacă rezultatele testului D-dimeri sunt crescute anormal, testele imagistice reprezintă pasul următor.

Metodele scorului punctajului sunt folositoare pentru estimarea probabilității clinice de TVP și TEP (Tabelul 20-1).

Sindroame clinice

Diagnosticul diferențial este critic, deoarece nu orice durere în membrele inferioare este cauzată de TVP și nu orice dispnee este determinată de TEP (Tabelul 20-2). Disconfortul brusc, sever în gambă sugerează ruptura chistului Baker. Febra și frisoanele anunță de obicei mai degrabă celulită decât TVP, deși TVP poate fi prezentă concomitent. Manifestările fizice, dacă există, pot consta doar în disconfort ușor în gamba inferioară, la palpare. TVP masivă este mult mai ușor de recunoscut. Pacientul prezintă

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

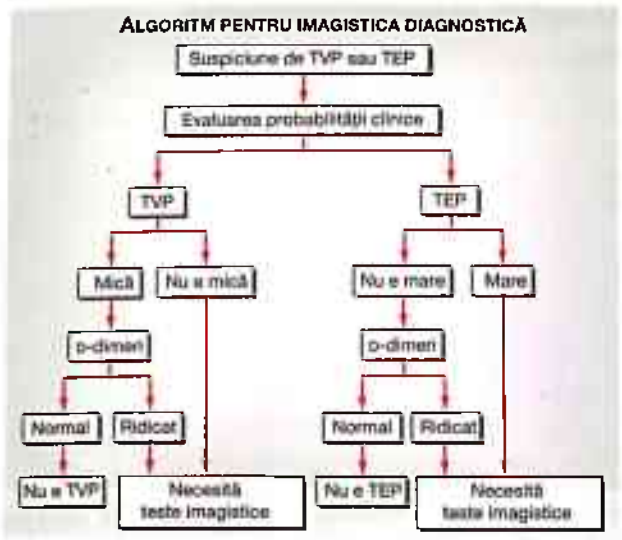


FIGURA 20-1
Cum se decide dacă sunt necesare teste imagistice diagnostice. Pentru evaluarea probabilității clinice, vezi Tabelul 20-1.

TABELUL 20-1

REGULI PENTRU DECIZIA CLINICĂ

Probabilitate clinică scăzută de TVP, dacă scorul punctajului este zero sau mai puțin;
Probabilitate moderată, scorul este 1-2;
Probabilitate crescută, scorul este 3 sau mai mare

VARIABILA CLINICĂ	SCOR
Cancer activ	1
Paralizie, parestezie sau ghips recent	1
Imobilizare la pat > 3 zile; intervenție chirurgicală mare < 12 săptămâni	1
Sensibilitate de-a lungul distribuției venelor profunde	1
Tumefacția întregului membru inferior	1
Tumefacția unilaterală a gambei > 3cm	1
Edem cutanat	1
Vene superficiale colaterale nevaricoase	1
Diagnostic alternativ cel puțin asemănător cu TVP	-2

Probabilitate clinică mărită de TEP, dacă scorul de puncte depășește 4

VARIABILĂ CLINICĂ	SCOR
Semne și simptome de TVP	3,0
Diagnostic alternativ mai puțin asemănător cu TEP	3,0
Frecvența cardiacă > 100/min	1,5
Imobilizare > 3 zile; intervenție chirurgicală în ultimele 4 săptămâni	1,5
TEP sau TVP anterior	1,5
Hemoptizie	1,0
Cancer	1,0

TABELUL 20-2

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

TVP
- Chist Backer rupt
- Celulită
- Sindrom postflebitic/insuficiență venoasă

TEP
- Pneumonie, astm, bronhopneumopatie obstructivă cronică
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Pericardită
- Pleurezie: „sindrom viral", costocondrită, disconfort musculo-scheletal
- Fractură costală, pneumotorax
- Sindrom coronarian acut
- Anxietate

tumefacția evidentă a coapsei și sensibilitate la palparea venei femurale comune. În cazuri extreme, pacienții nu sunt capabili să meargă sau pot necesita un baston, cârje sau premergător.

Dacă piciorul este difuz edematos, TVP este improbabilă. Mai probabil este o exacerbare a insuficienței venoase din cauza sindromului postflebitic. Tromboza venoasă a extremităților superioare se poate prezenta cu asimetria foselor supraclaviculare sau a circumferinței brațelor. Un desen venos superficial proeminent poate fi evident pe peretele toracic anterior.

Pacienții cu TEP masiv prezintă hipotensiune arterială sistemică și de obicei au tromboembolism diseminat anatomic. Aceia cu *embolie pulmonară moderată sau mare* au hipokinestezia VD pe ecocardiografie, dar presiune arterială sistemică normală. Pacienții cu *EP mică până la moderată* au atât funcție cardiacă dreaptă normală, cât și presiune arterială sistemică normală. Aceștia au un prognostic excelent cu anticoagulantele adecvate.

Prezența *infarctului pulmonar* indică de obicei o embolie pulmonară mică, dar este deosebit de dureros, deoarece se găsește periferic, lângă inervația nervilor pleurali. Durerea toracică pleuritică este mai comună în cazul emboliilor mici, periferici. În orice caz, TEP mai mari, situate mai central, pot apărea concomitent cu infarctul pulmonar periferic.

Embolia pulmonară netrombotică poate fi ușor trecută cu vederea. Etiologiile posibile includ embolie grasă după fractura pelvină sau a oaselor lungi, embolie tumorală, embolie de măduvă osoasă sau gazoasă. Embolia cimentului și embolia fragmentelor osoase pot apărea după protezarea totală de șold sau genunchi. Consumatorii de droguri intravenoase își pot injecta singuri o gamă largă de substanțe care pot emboliza, precum păr, talc sau bumbac. *Embolia lichidului amniotic* apare când membranele fetale se fisurează sau se rup la marginea placentară. Edemul pulmonar în acest sindrom este probabil cauzat de transvazarea alveolo-capilară.

Dispneea este cel mai comun simptom al EP și tahipneea este cel mai frecvent semn. Dispneea, sincopa, hipotensiunea sau cianoza indică o EP masivă, în timp ce durerea pleuritică, tusea sau hemoptizia sugerează adeseori o embolie mică, situată distal lângă pleură. La examenul fizic, indivizii tineri și anterior sănătoși pot apărea anxioși, dar altfel se simt bine, chiar dacă au TEP mare anatomic. Ei pot avea dispnee doar la efort moderat. Deseori, nu au semnele „clasice", precum tahicardie, febră joasă, distensia venelor gâtului și accentuarea componentei pulmonare a celui de-al doilea zgomot cardiac. Uneori, apare bradicardia paradoxală.

Modalități non-imagistice de diagnostic

Testele non-imagistice sunt cel mai bine utilizate în combinație cu evaluarea probabilității clinice de TVP sau TEP (Fig 20-1).

Analizele de sânge

Reacția imunoenzimatică (ELISA) cantitativă *D-dimeri plasmatici* crește în prezența TVP sau TEP, din cauza fragmentării fibrinei de către plasmină. Creșterea D-dimerilor indică tromboliză endogenă, deși adeseori ineficientă clinic. Sensibilitatea testului D-dimeri este > 80% pentru TVP (inclusiv TVP izolată de gambă) și > 95% pentru TEP. Testul D-dimeri este mai puțin sensibil pentru TVP decât pentru TEP, deoarece dimensiunea trombusului din TVP este mai mică. Testul D-dimeri este un test util de „excludere". Peste 95% din pacienții cu testul D-dimeri normal (< 500 ng/mL) nu au TEP. Testul D-dimeri nu este specific. Nivelurile cresc la pacienții cu infarct miocardic, pneumonie, sepsis, cancer și status postoperator și la pacientele în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină. Prin urmare, acest test rareori este util la pacienții spitalizați, deoarece nivelurile sunt crescute frecvent din cauza bolii sistemice.

Contrar învățăturii clasice, *gazometria arterială* nu are utilitate diagnostică pentru TEP, chiar dacă atât P_{O_2}, cât și P_{CO_2} deseori scad. Printre pacienții suspectați de TEP, nici P_{O_2}, nici calcularea gradientului alveolo-arterial al O_2 nu pot diferenția sau tria în mod fiabil pacienții care de fapt au diagnostic de TEP stabilit pe baza angiografiei.

Creșterea nivelului biomarkerilor cardiaci

Nivelurile troponinelor serice și ale proteinelor plasmatice de tip cardiac ce leagă acizii grași cresc din cauza microinfarctului VD. Întinderea miocardică determină creșterea peptidului natriuretic cerebral sau a peptidului natriuretic NT pro-cerebral. Creșterea nivelului biomarkerilor cardiaci prezice o creștere a complicațiilor majore și a mortalității prin EP.

Electrocardiograma

Cea mai frecventă anomalie citată, pe lângă tahicardia sinusală, este semnul S1Q3T3: o undă S în derivația I, o undă Q în derivația III și o undă T inversată în derivația III. Aceasta este relativ specifică, dar fără sensibilitate. Probabil, cea mai frecventă anomalie este inversarea undei T în derivațiile V_1-V_4.

Modalități imagistice noninvazive

Ecografia venoasă

Ecografia sistemului venos profund (**Tabelul 20-3**) se bazează pe pierderea compresibilității venoase, ca prim criteriu pentru TVP. Când o venă normală este vizualizată pe secțiune transversală, colabează ușor la presiune manuală mică pe transductorul de ultrasunete. Acesta creează iluzia unei „clipiri". În TVP acută, vena își pierde compresibilitatea din cauza distensiei pasive prin trombus acut. Diagnosticul de TVP acută este mai sigur când trombusul este vizualizat direct. El apare omogen și are ecogenitate redusă (**Fig. 20-2**). Vena în sine apare adeseori ușor dilatată și canalele colaterale pot fi absente.

Dinamica fluxului venos poate fi examinată prin metoda Doppler. Normal, compresia manuală a gambei determină creșterea tiparului fluxului Doppler. Diminuarea variației respiratorii normale este cauzată de TVP obstructivă sau de orice proces obstructiv din cadrul pelvisului. Deoarece TVP și TEP sunt corelate atât de strâns și ambele se tratează cu anticoagulante (Vezi „Tratamentul trombozei venoase profunde"), confirmarea TVP este de obicei un surogat adecvat pentru TEP. Prin contrast, ecografia venoasă normală nu exclude TEP. Aproximativ jumătate din pacienții cu TEP nu prezintă dovezi imagistice de TVP, probabil din cauză că cheagul a embolizat deja în plămân sau în venele pelviene, unde ecografia este de obicei inadecvată. La pacienții fără TVP, examinarea ecografică poate identifica alte cauze ale disconfortului din membrul inferior, precum chistul Backer (cunoscut și drept chist popliteu sau sinovial) ori un hematom. Pentru pacienții cu ecografie venoasă nondiagnostică sau deficitară din punct de vedere tehnic, trebuie luate în considerare modalități alternative imagistice pentru TVP, precum tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică.

TABELUL 20-3

ECOGRAFIA VENELOR PROFUNDE ALE MEMBRELOR INFERIOARE

Criterii pentru stabilirea diagnosticului de TVP acută
Lipsa compresibilității venei (criteriul principal)
Vena nu „clipește" la compresia ușoară pe secțiune transversală
Imposibilitatea apropierii pereților venei, din cauza distensiei pasive
Vizualizarea directă a trombusului
Omogen
Ecogenitate scăzută
Dinamică anormală a fluxului Doppler
Răspuns normal: compresia gambei crește semnalul fluxului Doppler și confirmă permeabilitatea venei proximal și distal de Doppler
Răspuns anormal: flux mai degrabă diminuat decât crescut în timpul compresiei gambei.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

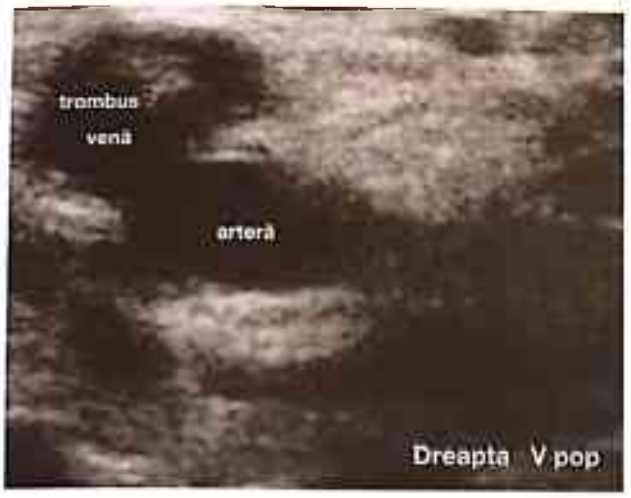


FIGURA 20-2
TVP acută poplitee la ecografie venoasă la un bărbat de 56 de ani care primește chimioterapie pentru cancer pulmonar.

FIGURA 20-3
EP bilaterală proximală mare pe o imagine CT toracică coronariană la un bărbat de 54 de ani cu cancer pulmonar și metastaze cerebrale. A prezentat debut brusc, cu senzație de compresiune toracică și dispnee, la domiciliu. Există defecte de umplere în arterele pulmonare principale și segmentare bilateral (*săgețile albe*). Doar artera segmentară a lobului superior stâng este liberă de trombi.

Radiografia toracică

Deseori în TEP, radiografia toracică este normală sau aproape normală. Anomaliile bine delimitate includ oligemie focală (semnul Westermark), o densitate periferică în formă de pană deasupra diafragmei (cocoașa Hampton) și mărirea arterei pulmonare descendente drepte (semnul Palla).

CT toracică

Tomografia computerizată toracică cu contrast intravenos este principalul test imagistic pentru diagnosticul TEP (Fig. 20-3). CT spirală seriată cu multidetector preia toate imaginile toracice cu rezoluție ≤ 1 mm în timpul unei apnee scurte. Această generație de aparate CT poate vizualiza embolii mici, periferice. Ramurile de ordinul al șaselea pot fi vizualizate cu rezoluție superioară celei de la angiografia pulmonară convențională invazivă cu contrast. CT obține, de asemenea, imagini excelente ale VD și VS și poate fi utilizată și pentru stratificarea riscului, pe lângă utilizarea sa ca instrument de diagnostic. La pacienții cu TEP, mărirea VD pe CT toracică indică o probabilitate crescută de decese în următoarele 30 de zile comparativ cu pacienții cu EP care au dimensiuni ale VD normale pe CT toracică. Atunci când imagistica este continuată sub torace până la genunchi, TVP pelvină și cea proximală a membrelor inferioare pot fi de asemenea diagnosticate prin CT. La pacienții fără TEP, imaginile parenchimului pulmonar pot stabili diagnostice alternative inaparente pe radiografia toracică, ce explică simptomele și semnele de prezentare precum pneumonia, emfizemul, fibroza pulmonară, masa tumorală pulmonară și patologia aortică. Uneori, cancerul pulmonar asimptomatic în stadiu precoce este diagnosticat accidental.

Scintigrafia pulmonară

Scintigrafia pulmonară a devenit testul de linia a doua de diagnostic pentru EP, utilizat cel mai mult la pacienții care nu pot tolera contrastul intravenos. Mici agregate de particule de albumină marcate cu radionuclizi care emit radiații gamma sunt injectate intravenos și sunt atrase în patul capilar pulmonar. Defectele de la scintigrama de perfuzie indică flux sangvin absent sau scăzut, posibil din cauza TEP. Scintigrama de ventilație, obținută cu radiomarcarea gazului inhalat cu xenon sau kripton, ameliorează specificitatea scintigramei de perfuzie. Anomaliile la scintigramele de ventilație indică plămân anormal neventilat, prin urmare oferind posibile explicații pentru defectele de perfuzie, altele decât EP acută, cum ar fi astmul sau bronhopneumopatia obstructivă cronică. O scintigrafie cu probabilitate mai mare pentru EP este definită ca una care indică două sau mai multe defecte segmentare de perfuzie în prezența unei ventilații normale.

Diagnosticul de TEP este foarte puțin probabil la pacienții cu scintigrafii normale și aproape normale, dar este aproape 90% sigur la pacienții cu scintigrafii cu probabilitate mare. Din nefericire, cei mai mulți pacienți au scintigrafii nediagnostice, iar mai puțin de jumătate din pacienții cu TEP confirmat angiografic au o scintigrafie cu probabilitate mare. 40% din pacienții cu suspiciune clinică mare de EP și scintigrafii „cu probabilitate mică" au, de fapt, EP pe angiografie.

Rezonanța magnetică (RM) (cu substanță de contrast)

Când ecografia este ambiguă, venografia RM cu contrast cu gadoliniu este o modalitate imagistică excelentă de diagnostic a TVP. Imaginile RM trebuie luate în considerație pentru pacienții cu suspiciune de TEP cu insuficiență renală sau alergie la substanța de contrast. Angiografia RM pulmonară poate detecta EP proximală mare, dar nu este

de încredere pentru EP segmentară mai mică sau subsegmentară.

Ecocardiografia

Ecocardiografia *nu* este un instrument diagnostic fiabil pentru EP acută, deoarece cei mai mulți pacienți cu EP au ecocardiograme normale. Totuși, ecocardiografia este un instrument de diagnostic foarte util pentru detectarea afecțiunilor care pot mima EP, cum ar fi infarctul miocardic acut, tamponada pericardică și disecția aortică.

Ecocardiografia transtoracică vizualizează rareori trombii direct. Cel mai cunoscut semn indirect de EP pe ecocardiografia transtoracică este semnul McConnell: hipokinezia peretelui liber al VD cu mișcarea normală a apexului VD.

Un specialist trebuie să aibă în vedere ecocardiografia transesofagiană când nu este disponibilă CT sau când pacientul are insuficiență renală ori alergie severă la substanța de contrast, care împiedică administrarea acesteia în ciuda premedicației cu doze mari de steroizi. Această modalitate imagistică poate identifica EP de bifurcație, a ramurii principale drepte sau a celei principale stângi.

Modalități diagnostice invazive

Angiografia pulmonară

CT toracică cu contrast (vezi anterior) a înlocuit teoretic angiografia pulmonară invazivă ca test diagnostic. Testarea diagnostică invazivă cu cateter este rezervată pentru pacienții cu CT toracică nesatisfăcătoare din punct de vedere tehnic și pentru aceia la care se intenționează o procedură intervențională precum tromboliza direcționată cu cateter sau embolectomia. Un diagnostic definitiv de EP depinde de vizualizarea unui defect de umplere intraluminal în mai mult de o proiecție. Semnele secundare de EP includ ocluzia abruptă („amputarea") vaselor, oligemie segmentară sau lipsa vascularizației, fază arterială prelungită cu umplere lentă sau vase periferice sinuoase, cu diametru diminuat progresiv.

Flebografia cu contrast

Ecografia venoasă a înlocuit teoretic flebografia cu contrast ca test diagnostic pentru TVP.

Abordarea diagnostică integrată

O abordare diagnostică integrată (Fig. 20-4) simplifică lămurirea suspiciunii de TVP și EP.

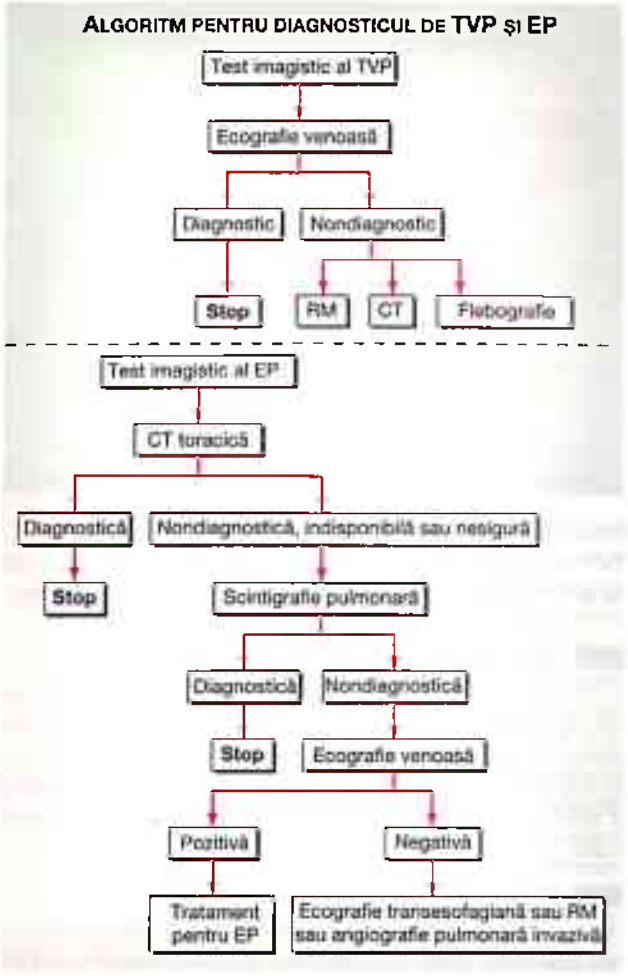


FIGURA 20-4
Teste imagistice pentru diagnosticarea TVP și EP

STRATIFICAREA RISCULUI Stratificarea rapidă și clară a riscului este crucială în determinarea strategiei terapeutice optime. Prezența instabilității hemodinamice, a disfuncției VD, a dilatării VD sau a creșterii nivelului de troponine din cauza microinfarctului VD poate identifica pacienții cu risc crescut. Hipokinezia VS pe ecocardiografie, dilatarea VD pe CT toracică și creșterea troponinei prezic o creștere a ratei mortalității din cauza TEP.

Terapia primară trebuie rezervată pentru pacienții cu risc de rezultat clinic advers. Când funcția VD rămâne normală la pacienții stabili hemodinamic, este foarte probabil un rezultat clinic bun doar cu anticoagulante (Fig 20- 5).

TRATAMENT Tromboembolismul pulmonar

TERAPIA PRIMARĂ VERSUS PREVENȚIA SECUNDARĂ *Terapia primară* constă în dizolvarea cheagului cu tromboliză sau îndepărtarea EP prin embolectomie. Anticoagularea cu heparină și warfarină sau plasarea unui filtru pe vena cavă inferioară constituie *prevenția secundară* a TEP recurent mai degrabă decât terapia primară.

TRATAMENT Tromboembolismul pulmonar masiv

ANTICOAGULAREA Anticoagulantul este fundamentul pentru tratamentul de succes al TVP și TEP (Tabelul 20-4). Anticoagularea eficientă imediată este inițiată cu un medicament parenteral: heparină

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

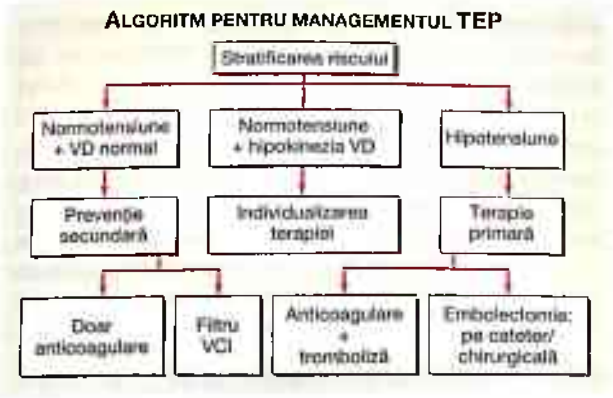


FIGURA 20-5
Managementul acut al tromboembolismului pulmonar VD, ventricul drept; VCI, vena cavă inferioară.

nefracționată (HNF), heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) sau fondaparinux. La pacienții cu suspiciune sau diagnostic dovedit de trombocitopenie indusă de heparină, trebuie utilizat un inhibitor de trombină direct – argatroban, lepirudină sau bivalirudină. Agenții parenterali sunt continuați ca tranziție sau „punte" la anticoagularea pe termen lung, de stabilizare cu un antagonist de vitamină K (exclusiv warfarină în Statele Unite). Warfarina necesită 5-7 zile pentru atingerea efectului terapeutic. În timpul acestei perioade, specialistul trebuie să suprapună agenții parenterali și orali. După 5-7 zile de anticoagulare, trombusul rezidual începe să endotelizeze în vena sau artera pulmonară. Totuși, anticoagulantele *nu* dizolvă direct trombusul deja existent.

Heparina nefracționată Heparina nefracționată realizează anticoagularea prin legarea și accelerarea activității antitrombinei, astfel prevenind formarea trombilor suplimentari și permițând mecanismelor fibrinolitice endogene să lizeze cheagul deja format. HNF este dozată pentru a atinge ținta – un timp de tromboplastină parțial activată (TTPa) de 2-3 ori peste limita superioară a normalului de laborator. Aceasta este de obicei echivalentă cu un TTPa de 60-80 s. Pentru HNF, un bolus intravenos tipic este de 5 000-10 000 unități, urmat de o perfuzie continuă de 1 000-1 500 U/oră. Nomogramele în funcție de greutatea pacientului pot ajuta la ajustarea dozei de heparină. Cele mai utile nomograme utilizează un bolus inițial de 80 U/kg, urmat de o rată de perfuzie inițială de 18 U/kg pe oră.

Avantajul major al HNF este timpul de înjumătățire scurt. Acesta este util în special dacă pacientul suportă o procedură invazivă, cum este embolectomia. Principalul dezavantaj al HNF este că atingerea unui TTPa țintit este empirică și poate necesita probe repetate de sânge și ajustarea dozelor de heparină la fiecare 4-6 ore. Mai mult, pacienții sunt la risc de a dezvolta trombocitopenie indusă de heparină.

Heparinele cu greutate moleculară mică Aceste fragmente de HNF prezintă legare mai slabă de proteinele plasmatice și celulele endoteliale și au consecutiv o biodisponbilitate mai mare, un răspuns la doză mai previzibil și un timp de înjumătățire mai mare decât HNF. Nu este necesară monitorizarea sau ajustarea dozelor, dacă pacientul nu este foarte obez sau dacă nu are o afecțiune renală cronică.

Există două tipuri de HGMM utilizate obișnuit în SUA: enoxaparina și dalteparina. *Enoxaparina* este aprobată ca o punte la warfarină pentru TEV. *Dalteparina* este de asemenea aprobată ca monoterapie fără warfarină pentru pacienții cu cancer în doză de 200 U/kg o dată pe zi, timp de 30 de zile, urmată de 150 U/kg o dată pe zi, timp de 2-6 luni. Aceste doze de HGMM ajustate în funcție de greutate trebuie reduse la pacienții cu boli renale cronice, deoarece rinichii metabolizează HGMM.

Fondaparinux Fondaparinux, un pentazaharid anti-factorul Xa, este administrat ca injecție subcutanată o dată pe zi într-o seringă preumplută pentru tratarea TVP și EP ca „punte" la warfarină. Nu este necesară monitorizarea de laborator. Pacienții care cântăresc < 50 kg primesc 5 mg, cei cu greutatea de 50-100 kg primesc 7,5 mg, iar pacienții cu >100 kg primesc 10 mg. Fondaparinux este sintetizat în laborator și, spre deosebire de HGMM sau HNF, nu este derivat din produse animale. Nu cauzează trombocitopenie indusă de heparină. Doza trebuie ajustată descendent pentru pacienții cu disfuncție renală, deoarece medicamentul este metabolizat în rinichi.

Warfarina Acest antagonist al vitaminei K previne activarea carboxilăriii factorilor de coagulare II, VII, IX și X.

TABELUL 20-4

ANTICOAGULAREA ÎN TEV
Anticoagularea parenterală imediată
Heparină nefracționată, în bolus și perfuzie continuă, pentru ca TTPa să atingă de două sau trei ori limita superioară a normalului de laborator, sau
Enoxaparină 1 mg/kg de două ori pe zi în cazul funcției renale normale, sau
Dalteparină 200 U/kg o dată pe zi sau 100 U/kg de două ori pe zi, în cazul funcției renale normale, sau
Tinzaparină 175 U/kg o dată pe zi, în cazul funcției renale normale, sau
Fondaparinux în funcție de greutate, o dată pe zi; ajustare în cazul funcției renale afectate
Anticoagularea cu warfarină
Doză obișnuită de start: 5 mg
Titrarea INR, obiectiv 2-3
Anticoagulare parenterală continuă minimum 5 zile și până când două valori secvențiale ale INR, la cel puțin o zi distanță, ating intervalul INR țintit.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul complet al warfarinei necesită cel puțin 5 zile, chiar dacă timpul de protrombină, utilizat pentru monitorizare, crește mai repede. Dacă warfarina este inițiată ca monoterapie în timpul unei boli trombotice acute, o exacerbare paradoxală a hipercoagulabilității poate crește mai degrabă probabilitatea trombozei decât să o prevină. Suprapunerea HNF, HGMM sau fondaparinux cu warfarină cel puțin 5zile poate contracara efectul procoagulant precoce al warfarinei fără substanța adversă.

Dozarea warfarinei La un adult de dimeniune medie, warfarina este de obicei inițiată în doze de 5 mg. Dozele de 7,5 sau 10 mg pot fi utilizate la pacienții obezi sau bine făcuți, tineri, care altfel sunt sănătoși. Pacienții malnutriți sau care primesc cure prelungite de antibiotic au probabil deficit de vitamina K și trebuie să primească doze inițiale mai mici de warfarină, cum ar fi 2,5 mg. Timpul de protrombină este standardizat prin calcularea raportului normalizat internațional (INR), care evaluează efectul anticoagulant al warfarinei. INR țintă este de obicei 2,5 cu un interval de 2-3.

Doza de warfarină este titrată pentru atingerea INR țintit. Dozarea adecvată este dificilă, deoarece sutele de interacțiuni medicament-medicament și alimente-medicament afectează metabolismul warfarinei. Variabile precum înaintarea în vârstă sau comorbiditățile, cum ar fi bolile sistemice, reduc doza necesară de warfarină. Farmacogenomica poate oferi o dozare inițială mai precisă a warfarinei, în special la pacienții care necesită de obicei doze neobișnuit de mari sau de mici. Varianta alelelor *CYP2C* afectează hidroxilarea S-warfarinei, prin urmare scăzând necesarul dozei. Variantele genei care codează complexul epoxid vitamina K reductaza 1 (VKORC1) poate prezice dacă pacienții necesită doze mici, moderate sau mari de warfarină. Cu toate acestea, mai mult de jumătate din variabilitatea dozării wafarinei este cauzată de factori clinici precum vârsta, sexul, greutatea, medicamentele concomitente și comorbiditățile.

Nomograma a fost dezvoltată (*www.warfarindosing.org)* pentru a ajuta specialiștii să inițieze dozarea warfarinei, bazându-se pe informații clinice și, dacă este posibil, pe date farmacogenetice. Totuși, cei mai mulți practicieni utilizează dozarea empirică prin „ghicire educată". Clinicile specializate pe anticoagulare au îmbunătățit eficacitatea și siguranța dozării warfarinei. Pacienții mențin un INR terapeutic mai des dacă își automonitorizează INR-ul cu un coagulometru portabil cu bandelete mai degrabă decât prin obținerea INR în laborator. Subgrupul pacienților cu cele mai bune rezultate își autoajustează dozele de warfarină și își autotestează INR-ul.

Anticoagulantele noi Anticoagulantele orale noi sunt administrate în doze fixe, stabilesc coagulare eficientă între orele administrării, nu necesită monitorizarea de laborator a coagulării și au puține interacțiuni intermedicamentoase sau medicament-alimente care fac warfarina atât de dificil de dozat. Rivaroxaban, un inhibitor de factor Xa, și dabigatran, un inhibitor direct al trombinei, sunt aprobate în Canada și Europa pentru prevenția TEV după protezarea totală de șold și de genunchi. Într-un studiu amplu al tratamentului TEV acut, dabigatranul a fost la fel de eficient ca warfarina și a avut mai puține sângerări minore. Din cauza debutului rapid a acțiunii acestui medicament și a timpului de înjumătățire relativ scurt comparativ cu warfarina, „puntea" cu un anticoagulant parenteral nu este necesară.

Complicațiile anticoagulantelor Cel mai serios efect advers al anticoagulării este hemoragia. Pentru hemoragiile intracraniene sau cele care amenință viața cauzate de heparină sau HGMM, poate fi administrat sulfatul de protamină. Nu există antidot specific pentru sângerările cauzate de fondaparinux sau inhibitorii trombinici direcți.

Sângerarea majoră cauzată de warfarină este cel mai bine gestionată cu concentrat de complex protrombinic. Într-o sângerare care nu amenință viața la un pacient ce poate tolera volume mari, poate fi utilizată plasma proaspăt congelată. Factorul de coagulare VIIa recombinat (rFVIIa), aprobat de FDA pentru sângerări la hemofilici, este o opțiune în afara condițiilor autorizate (*off-label*) pentru managementul sângerărilor catastrofale produse de warfarină. Pentru sângerările minore sau pentru managementul unui INR excesiv de crescut în absența sângerării, poate fi administrată vitamina K orală.

Trombocitopenia indusă de heparină (TIH) și osteopenia sunt de departe mai puțin obișnuite pentru HGMM decât pentru HNF. Tromboza din cauza TIH trebuie gestionată cu inhibitor trombinic direct: argatroban, pentru pacienții cu insuficiență renală, și lepirudină pentru cei cu insuficiență hepatică. În cazurile intervențiilor coronariene percutanate, se poate administra bivalirudină.

În timpul sarcinii, warfarina trebuie evitată dacă este posibil, din cauza embriopatiei warfarinice, care este mai frecventă la expunerea în timpul săptămânilor 6-12 de sarcină. Totuși, femeile pot lua warfarină postpartum și pot alăpta la sân în siguranță. Warfarina poate fi administrată în siguranță și în timpul trimestrului al doilea de sarcină.

Durata internării Pacienții cu TVP acută cu sprijin familial și social bun, domiciliu permanent, servicii de telefonie și fără afecțiuni auditive sau de limbaj pot fi gestionați deseori în ambulatoriu. Ei, un membru al familiei sau o asistentă în vizită trebuie să administreze un anticoagulant parenteral. Dozarea warfarinei poate fi titrată prin INR și ajustată în ambulatoriu.

La pacienții cu EP acut, care tradițional sunt spitalizați 5-7 zile pentru heparină intravenoasă ca „punte" la warfarină, poate fi luată în considerare o spitalizare mai scurtă dacă au un sistem de suport de încredere acasă și un

Scanned with OKEN Scanner

prognostic excelent. Criteriile includ stabilitate clinică, absența durerii toracice sau a dispneei, dimensiuni și funcție normală ale VD și niveluri normale ale biomarkerilor cardiaci.

Durata anticoagulării Pacienții cu TEP după intervenție chirurgicală, traumatism sau expunere la estrogeni (de la contraceptive orale, sarcină sau terapie postmenopauză) au în mod obișnuit o rată de recurență mai mică după 3-6 luni de anticoagulare. Pentru TVP izolată la o extremitate superioară sau gambă, provocată de intervenție chirurgicală, traumatism, estrogen sau cateter venos central ori pacemaker, 3 luni de anticoagulante ajung. Pentru TVP proximală a membrului inferior sau TEP, 3-6 luni de anticoagulante sunt suficiente. Pentru pacienții cu cancer și TEV, consensul este de a prescrie 3-6 luni HGMM ca monoterapie fără warfarină și a se continua cu anticoagulante nedefinit până când pacientul nu mai are cancer. Totuși, este nesigur dacă anticoagularea subsecventă trebuie continuată cu HGMM sau dacă pacientul trebuie trecut pe warfarină.

În rândul pacienților cu TVP idiopatică, neprovocată, rata de recurență este mai mare după încetarea anticoagulării. TEV care apare în timpul călătoriilor cu avionul pe distanțe lungi este considerată neprovocată. Pare că TEV neprovocată este deseori o boală cronică, cu perioade latente între izbucnirile episoadelor de recurență. Ghidul elaborat de American College of Chest Physicians (ACCP) recomandă administrarea anticoagulantelor pe durată nedefinită cu INR țintă între 2 și 3 pentru pacienții cu TEV idiopatică. O abordare alternativă pentru primele 6 luni de anticoagulare este reducerea intensității anticoagulării și scăderea intervalului INR țintă între 1,5 și 2.

Contraintuitiv, prezența mutațiilor genetice precum factorul V Leiden heterozigot sau mutația genei protrombinei nu par să crească riscul de TEV recurentă. Totuși, pacienții cu niveluri moderate sau crescute de anticorpi anticardiolipinici justifică probabil anticoagularea pe termen nedefinit, chiar dacă TEV inițială a fost provocat de traumatism sau intervenție chirurgicală.

FILTRELE VENEI CAVE INFERIOARE (VCI) Principalele două indicații pentru inserarea unui filtru pe VCI sunt (1) sângerarea activă care exclude anticoagularea și (2) tromboză venoasă recurentă în ciuda anticoagulării intensive. Prevenirea unui TEP recurent la pacienții cu insuficiență cardiacă dreaptă, care nu sunt candidați pentru fibrinoliză, și profilaxia pacienților cu risc foarte mare sunt indicații „mai ușoare" pentru amplasarea filtrului. Filtrul în sine poate eșua, permițând trecerea trombilor de dimensiuni mici spre medii. Trombii mari pot emboliza în arterele pulmonare prin venele colaterale care se dezvoltă. O complicație mai comună este tromboza venei cave cu tumefacția bilaterală marcată a membrelor inferioare.

Paradoxal, prin oferirea unui focar pentru formarea cheagurilor, filtrele dublează frecvența TVP pentru următorii 2 ani după montare. Filtrele recuperabile pot fi plasate în prezent la pacienții cu afecțiuni cu sângerare temporară anticipată sau la cei cu risc crescut temporar de EP, cum ar fi persoanele care suportă chirurgie bariatrică și au istoric anterior de EP preoperator. Filtrele pot fi recuperate în câteva luni după inserare, dacă nu se formează trombi și nu sunt prinși în filtru. Filtrele recuperabile devin permanente dacă rămân pe loc sau dacă, din motive tehnice, cum ar fi endotelizarea rapidă, nu pot fi îndepărtate.

MENȚINEREA CIRCULAȚIEI ADECVATE Pentru pacienții cu EP masivă și hipotensiune, trebuie administrați 500 mL de ser fiziologic. Lichidul suplimentar trebuie perfuzat cu atenție extremă, deoarece administrarea excesivă de lichide exacerbează stresul peretelui VD, cauzează ischemia mai profundă a VD și agravează complianța și umplerea VS prin determinarea mai departe a deplasării septului interventricular spre VS. Dopamina și dobutamina sunt agenții inotropi de prima linie pentru tratamentul șocului legat de EP. Trebuie să existe un prag mic pentru inițierea acestor presori. Deseori, o abordare „încercare și greșeală" funcționează cel mai bine; specialiștii trebuie să aibă în vedere norepinefrina, vasopresina sau fenilefrina.

FIBRINOLIZA Terapia fibrinolitică de succes inversează rapid insuficiența cardiacă dreaptă și poate conduce la o frecvență mai mică a decesului și a EP recurente prin (1) dizolvarea în mare parte a trombusului care obstruează anatomic artera pulmonară, (2) prevenirea eliberării continue de serotonină și a altor factori neuroumorali care exacerbează hipertensiunea pulmonară și (3) lizarea unei părți mari din sursa trombusului în venele pelvine sau profunde ale membrelor inferioare, prin urmare scăzând probabilitatea recurenței EP.

Schema fibrinolitică preferată este 100 mg de activator tisular de plasminogen recombinat (tPA) administrat în perfuzie intravenoasă periferică continuă timp de două ore. Pacienții par să răspundă la fibrinoliză timp de până la 14 zile de la apariția EP.

Contraindicațiile fibrinolizei includ boli intracraniene, intervenții chirurgicale recente și traumatisme. Rata totală de sângerare majoră este de aproximativ 10%, incluzând un risc de 1-3% de hemoragie intracraniană. Screeningul atent al pacienților pentru contraindicațiile terapiei fibrinolitice (Cap. 33) este cea mai bună cale de a minimiza riscul de sângerare.

Singura indicație aprobată FDA pentru fibrinoliza EP este EP masivă. Pentru pacienții cu conservarea presiunii sangvine sistolice și pentru cei cu EP submasivă cu disfuncție moderată sau severă a VD, ghidul ACCP pentru fibrinoliză recomandă evaluarea riscului individual al pacientului privind povara trombotică versus riscul de sângerare.

EMBOLECTOMIA PULMONARĂ Riscul hemoragiei intracraniene sub fibrinoliză a grăbit o renaștere a embolectomiei chirurgicale. Trimiterea la medic mai promptă, înainte de debutul șocului cardiogen ireversibil și insuficienței multiple de organ, și ameliorarea tehnicilor chirurgicale au condus la o rată de supraviețuire mai mare. O alternativă posibilă la embolectomia chirurgicală deschisă este embolectomia cu cateter. Sunt în dezvoltare noi generații de catetere.

TROMBENDARTERECTOMIA PULMONARĂ Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică apare la 2-4% din pacienții cu EP acută. Prin urmare, pacienții cu EP care au inițial hipertensiune pulmonară (de obicei, diagnosticată cu ecocardiografie Doppler) trebuie urmăriți aproape 6 luni cu ecocardiograme repetate pentru a determina dacă presiunea arterială pulmonară s-a normalizat. Pacienții afectați de dispnee din cauza hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice trebuie avuți în vedere pentru tromboendarterectomie, care, dacă este de succes, poate reduce semnificativ, uneori chiar vindeca, hipertensiunea pulmonară. Operația necesită sternotomie mediană, bypass cardiopulmonar, hipotermie profundă și perioade de stop circulator hipotermic. Rata de mortalitate în centrele specializate este de aproximativ 5%.

SPRIJINUL EMOȚIONAL Pacienții cu TEV se pot simți copleșiți când află că sunt suspectați cu TEP sau TVP recurentă. Ei se îngrijorează despre sănătatea familiei lor și despre implicațiile genetice ale bolii. În special cei care sunt sfătuiți să întrerupă warfarina după 3-6 luni de terapie se pot simți vulnerabili. La Bringham and Woman's Hospital, un grup de sprijin pentru pacienții cu EP, facilitat de medici și asistente, a fost menținut și a funcționat lunar mai bine de 15 ani.

PREVENIREA SINDROMULUI POSTFLEBITIC Utilizarea zilnică a șosetelor trei sferturi de compresie vasculară cu 30-40 mmHg va înjumătăți rata dezvoltării sindromului postflebitic. Acești ciorapi trebuie prescriși cât de curând posibil după stabilirea diagnosticului de TVP și trebuie potriviți cu atenție, pentru a le maximiza beneficiul. Șosetele nu trebuie purtate când pacienții sunt în pat.

TABELUL 20-5

PREVENIREA TROMBOEMBOLISMULUI VENOS

AFECȚIUNE	STRATEGIA DE PROFILAXIE
Chirurgie generală cu risc crescut	Mini HNF *sau* HGMM
Chirurgie toracică	Mini HNF + CPI
Chirurgie pentru cancer, inclusiv intervenție pentru cancerul ginecologic	HGMM, o lună de profilaxie
Protezarea totală a șoldului, a genunchiului, chirurgia fracturii de șold	HGMM, fondaparinux (o pentazaharidă) 2,5 mg s.c., o dată pe zi *sau* (cu excepția protezării totale a genunchiului) warfarină (INR țintit 2,5); rivaroxaban sau dalteparină în țările unde e aprobată
Neurochirurgie	CPI
Neurochirurgie pentru tumori craniene	Mini HNF *sau* HGMM, + CPI + ecografie venoasă preîncărcare
Chirurgie ginecologică benignă	Mini HNF
Pacienții cu boli medicale	Mini HNF *sau* HGMM
Contraindicație de anticoagulante	CPI
Călătorii cu avionul pe distanțe lungi	Considerarea HGMM pentru pacienții cu risc crescut

Observație: Mini HNF, mini-doză de heparină nefracționată, 5000 unități subcutanat de două ori (mai puțin eficient) sau de trei ori pe zi (mai eficient); HGMM, heparină cu greutate moleculară mică, de obicei, în Statele Unite enoxaparină, 40 mg o dată pe zi sau dalteparină, 2500 sau 5000 unități o dată pe zi; CPI, dispozitive de compresie pneumatică intermitentă

PREVENIREA TEV

Profilaxia (**Tabelul 20-5**) este de o importanță covârșitoare, deoarece TEV este dificil de detectat și determină o povară medicală și economică mare. Sistemele computerizate de reamintire pot crește utilizarea măsurilor preventive și la Bringham and Woman's Hospital au redus rata TEV simptomatic cu peste 40%. Pacienții care suportă o protezare totală de șold sau genunchi sau intervenție chirurgicală pentru cancer vor beneficia de profilaxie farmacologică extinsă timp de 4-5 săptămâni.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 21

AFECȚIUNI ALE PLUREI ȘI MEDIASTINULUI

Richard W. Light

AFECȚIUNI ALE PLUREI

REVĂRSATUL PLEURAL

Spațiul pleural se întinde între plămân și peretele toracic și în mod normal conține un strat foarte subțire de lichid, care servește drept sistem de cuplare. Revărsatul pleural este prezent atunci când în spațiul pleural există o cantitate de lichid în exces.

Etiologie

Lichidul pleural se acumulează când formarea acestuia depășește absorbția sa. Normal, lichidul intră în spațiul pleural din capilarele din pleura parietală și este îndepărtat prin limfaticele din pleura parietală. Lichidul poate intra în spațiul pleural și din spațiile interstițiale ale plămânilor prin pleura viscerală sau din cavitatea peritoneală prin mici găuri din diafragm. Limfaticele au capacitatea de a absorbi de 20 de ori mai mult lichid decât se formează normal. În consecință, un revărsat pleural se poate dezvolta atunci când este exces de formare de lichid pleural (din spațiile interstițiale ale plămânilor, pleura parietală sau cavitatea peritoneală) sau o scădere a drenării lichidului de către limfatice.

Abordarea diagnostică

Când se descoperă un pacient cu revărsat pleural, trebuie realizat un efort de a detecta cauza (Fig. 21-1). Primul pas este determinarea dacă revărsatul este transsudat sau exsudat. *Revărsatul pleural transsudativ* apare atunci când sunt alterați *factorii sistemici* care influențează formarea și absorbția lichidului pleural. Principalele cauze ale revărsatului pleural transsudativ în Statele Unite sunt insuficiența ventriculară stângă și ciroza. *Revărsatul pleural exsudativ* apare atunci când *factorii locali* care influențează formarea și absorbția lichidului pleural sunt alterați. Principalele cauze ale revărsatului pleural exsudativ sunt pneumoniile bacteriene, malignitatea, infecțiile virale și embolia pulmonară. Motivul primar pentru realizarea acestei diferențieri este că în revărsatul exsudativ sunt indicate procedurile diagnostice suplimentare pentru a defini cauza bolii locale.

Revărsatele pleurale transsudativ și exsudativ sunt diferențiate prin măsurarea nivelurilor lactat dehidrogenazei (LDH) și proteinelor în lichidul pleural. Revărsatul pleural exsudativ îndeplinește cel puțin unul dintre următoarele criterii, în timp ce revărsatul pleural transsudativ nu îndeplinește niciunul:

1. Proteinele lichidului pleural/proteinele serice > 0,5
2. LDH lichidului pleural/LDH serică > 0,6
3. LDH lichidului pleural mai mult de două treimi din limita superioară a LDH serice.

Aceste criterii identifică greșit ~25% din transsudate ca exsudate. Dacă unul sau mai multe criterii exsudative sunt îndeplinite și se consideră din punct de vedere clinic că pacientul are o afecțiune care produce revărsat transsudativ, trebuie măsurată diferența dintre nivelul proteinelor serice și cel din lichidul pleural. Dacă acest gradient este > 31 g/L (3,1 g/dL), categorisirea exsudativă după aceste criterii poate fi ignorată, deoarece aproape toți acești pacienți au revărsat pleural transsudativ.

Dacă un pacient are revărsat pleural exsudativ, trebuie realizate următoarele analize ale lichidului pleural: descrierea aspectului lichidului, nivelul glucozei, numărătoarea celulară diferențiată, analize microbiologice și citologice.

Revărsatul din cauza insuficienței cardiace

Cea mai comună cauză a revărsatului pleural este insuficiența ventriculară stângă. Revărsatul apare din cauza cantității crescute de lichid în spațiul interstițial care iese în parte prin pleura viscerală; aceasta depășește capacitatea limfaticelor din pleura parietală de a drena lichidul. La pacienții cu insuficiență cardiacă, trebuie realizată o toracenteză diagnostică

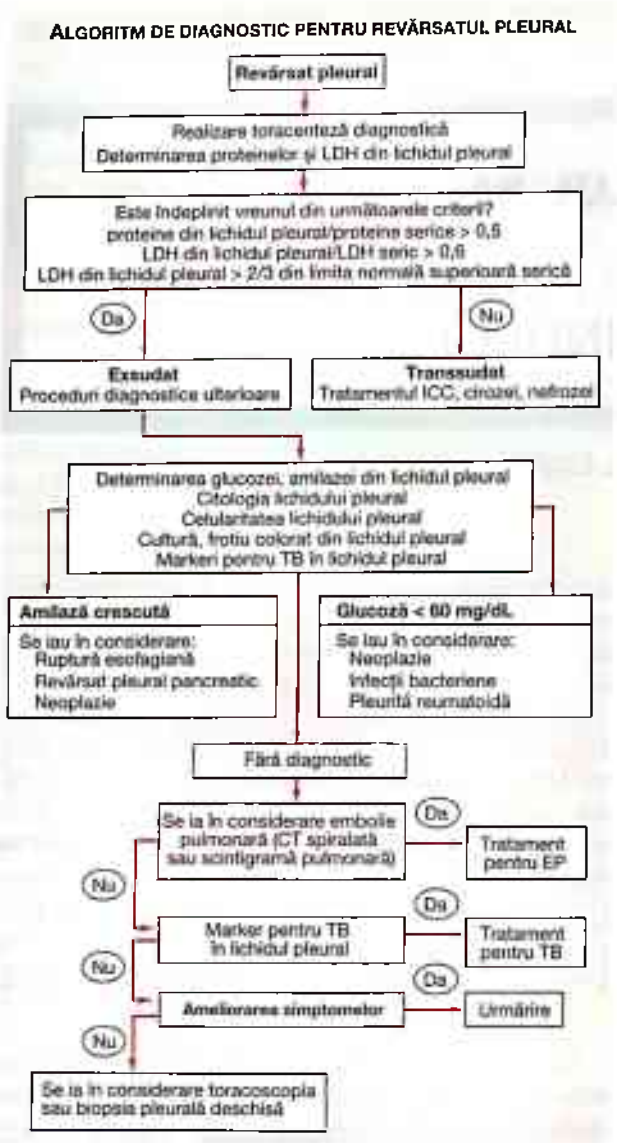


FIGURA 21-1
Abordarea diagnostică pentru revărsatele pleurale. ICC, insuficiență congestivă cardiacă; CT, tomografie computerizată; LDH, lactat dehidrogenază; EP, embolie pulmonară; TB, tuberculoză.

dacă revărsatul nu este bilateral și comparabil în dimensiuni, dacă pacientul este febril sau are durere toracică pleuritică, pentru a verifica dacă este revărsat transsudativ. Altfel, este tratată insuficiența cardiacă a pacientului. Dacă revărsatul persistă în ciuda terapiei, trebuie realizată o toracenteză diagnostică. Peptidul natriuretic N-terminal pro-cerebral din lichidul pleural (NT proBNP) > 1 500 pg/mL este diagnosticul virtual de revărsat secundar insuficienței cardiace congestive.

Hidrotoraxul hepatic

Revărsatul pleural apare la ~5% din pacienții cu ciroze și ascite. Mecanismul predominant este mișcarea directă a lichidului peritoneal prin deschizăturile mici din diafragmă în spațiul pleural. Revărsatul este de obicei poziționat pe dreapta și frecvent este suficient de mare pentru a produce dispnee severă.

Revărsatul parapneumonic

Revărsatele parapneumonice sunt asociate cu pneumoniile bacteriene, abcesele pulmonare sau bronșiectaziile și sunt probabil cele mai comune cauze de revărsat pleural exudativ în Statele Unite. *Empiemul* se referă la revărsatul foarte purulent.

Pacienții cu pneumonie bacteriană aerobă și revărsat pleural se prezintă cu boală febrilă acută, constând în durere toracică, producere de spută și leucocitoză. Pacienții cu infecții anaerobe se prezintă cu afecțiune subacută cu scădere în greutate, leucocitoză activă, anemie ușoară și istoric de anumiți factori care îi predispun la aspirație.

Posibilitatea unui revărsat parapneumonic trebuie luată în considerare oricând la evaluarea inițială a unui pacient cu pneumonie bacteriană. Prezența lichidului pleural liber poate fi demonstrată prin radiografii în decubit lateral, tomografie computerizată (CT) toracică sau ecografie. Dacă lichidul liber separă plămânul de peretele toracic cu >10 mm, trebuie realizată o toracenteză terapeutică. Factorii care indică probabilitatea necesității unei proceduri mai invazive decât toracenteza (în ordinea crescătoare a importanței) includ următoarele:

1. Lichid pleural loculat
2. pH-ul lichidului pleural < 7,20
3. Glucoza lichidului pleural < 3,3 mmol/L (< 60 mg/dL)
4. Frotiu colorat Gram pozitivă sau cultură a lichidului pleural
5. Prezența puroiului brut în spațiul pleural.

Dacă lichidul reapare după toracenteza terapeutică inițială și dacă este prezentă oricare din aceste caracteristici, trebuie efectuată o nouă toracenteză. Dacă lichidul nu poate fi complet îndepărtat prin toracenteza terapeutică, trebuie să se ia în considerare inserarea unui tub la nivel toracic și instilarea de agent fibrinolitic (ex. activator tisular de plasminogen, 10 g) sau realizarea unei toracoscopii cu secționarea aderiunilor. Când aceste măsuri nu sunt eficiente, trebuie luată în considerare decorticarea.

Revărsatul secundar afecțiunilor maligne

Revărsatele pleurale maligne secundare bolii metastatice sunt pe locul doi ca frecvență în topul revărsatelor pleurale exsudative. Cele trei tumori care cauzează ~75% din toate revărsatele pleurale maligne sunt carcinomul pulmonar, carcinomul mamar și limfoamele. Cei mai mulți pacienți se plâng de dispnee, care este frecvent necorelată cu dimensiunea revărsatului. Lichidul pleural este un exsudat și nivelul său de glucoză poate fi redus dacă masa tumorală din spațiul pleural este mare.

Diagnosticul se pune de obicei pe baza citologiei lichidului pleural. Dacă examenul citologic inițial este negativ,

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

toracoscopia este următoarea cea mai bună procedură dacă există suspiciunea puternică de neoplazie. În timpul toracoscopiei, trebuie realizată o procedură ca abraziunea pleurală pentru a provoca pleurodeza. O alternativă la toracoscopie este CT – sau puncția biopsie ghidată ecografic a îngroșării pleurale sau nodulilor. Pacienții cu revărsat pleural maligo sunt tratați simptomatic în cea mai mare parte, deoarece prezența revărsatului indică boală diseminată și cele mai multe malignități asociate cu revărsat pleural nu sunt curabile prin chimioterapie. Singurul simptom care poate fi atribuit revărsatului în sine este dispneea. Dacă stilul de viață al pacientului este compromis de dispnee și dacă dispneea este ușurată cu toracenteză terapeutică, trebuie luată în calcul una din următoarele proceduri: (1) inserarea unui mic cateter sau (2) tub de toracostomie cu instilarea unui agent sclerozant cum ar fi doxiciclina, 500 mg.

Mezoteliomul

Mezotelioamele maligne sunt tumori primare care apar din celulele mezoteliale care căptușesc cavitatea pleurală; cele mai multe sunt legate de expunerea la azbest. Pacienții cu mezoteliom se prezintă cu durere toracică și dispnee. Radiografia toracică indică revărsat pleural, îngroșare pleurală generalizată și hemitorace retractat. Pentru stabilirea diagnosticului este de obicei necesară toracoscopia sau biopsia pleurală deschisă. Durerea toracică trebuie tratată cu opiacee, iar dispneea cu oxigen și/sau opiacee.

Revărsatul secundar tromboembolismului pulmonar

Diagnosticul cel mai frecvent trecut cu vederea în diagnosticul diferențial al unui pacient cu revărsat pleural nediagnosticat este embolia pulmonară. Dispneea este cel mai comun simptom. Lichidul pleural este aproape întotdeauna un exsudat. Diagnosticul este stabilit prin CT spiralată sau arteriografie pulmonară (Cap. 20). Tratamentul unui pacient cu revărsat pleural secundar unei embolii pleurale este același ca pentru orice pacient cu emboluri pulmonare. Dacă revărsatul pleural crește în dimensiuni după anticoagulare, pacientul are probabil emboluri recurente sau altă complicație, precum hemotorax sau o infecție pleurală.

Pleurita tuberculoasă

(Vezi și Cap. 12) În multe părți ale lumii, cea mai comună cauză a revărsatului pleural exsudativ este tuberculoza (TB), dar revărsatele tuberculoase sunt relativ neobișnuite în Statele Unite. Revărsatele pleurale tuberculoase sunt de obicei asociate cu TB primară și se consideră că sunt cauzate în principal de o reacție de hipersensibilitate la proteinele tuberculoase în spațiul pleural. Pacienții cu pleurită tuberculoasă prezintă febră, scădere în greutate, dispnee și/sau durere toracică pleuritică. Lichidul pleural este un exsudat cu limfocite mici predominante. Diagnosticul este stabilit prin demonstrarea nivelului crescut de markeri de TB în lichidul pleural (adenozid dezaminază > 40 UI/L sau interferon γ >140 pg/mL). Alternativ, diagnosticul poate fi stabilit prin cultura lichidului pleural, puncția-biopsie pleurală sau toracoscopie. Tratamentele recomandate pentru TB pleurală și pulmonară sunt identice (Cap. 12).

Revărsatul secundar infecției virale

Infecțiile virale sunt probabil responsabile pentru un procentaj considerabil al revărsatelor pleurale exsudative nediagnosticate. Deseori, nu este stabilit niciun diagnostic pentru ~20% din revărsatele exsudative și acestea se rezolvă spontan, fără sechele pe termen lung. Important este că specialistul nu trebuie să fie prea agresiv în încercarea de a stabili un diagnostic pentru revărsatul nediagnosticat, în special dacă starea clinică a pacientului se ameliorează.

Chilotoraxul

Chilotoraxul apare când ductul toracic este întrerupt și chilul se acumulează în spațiul pleural. Cea mai frecventă cauză a chilotoraxului este traumatismul (cel mai frecvent chirurgia toracică), dar poate fi determinat și de tumori din mediastin. Pacienții cu chilotorax au dispnee și, pe radiografia toracică, este prezent un revărsat pleural mare. Toracenteza relevă lichid lăptos și analizele biochimice indică un nivel al trigliceridelor care depășește 1,2 mmol/L (110 mg/dL). Pacienții cu chilotorax fără traumatisme evidente trebuie să efectueze limfangiogramă și o CT mediastinală pentru evaluarea ganglionilor limfatici din mediastin. Tratamentul de elecție pentru cele mai multe cazuri de chilotorax este inserarea unui tub toracic plus administrarea de octreotid. Dacă aceste modalități eșuează, trebuie plasat un șunt pleuroperitoneal, dacă pacientul nu are ascită chiloasă. Un tratament alternativ este ligatura ductului toracic. Pacienții cu chilotorax nu trebuie supuși toracostomiei prelungite cu tub de dren toracic, deoarece aceasta va conduce la malnutriție și incompetență imunologică.

Hemotoraxul

Când o toracenteză diagnostică indică lichid pleural sangvinolent, trebuie determinată cantitatea de hematii din lichidul pleural. Dacă aceasta este mai mult de jumătate din cea din sângele periferic, se consideră că pacientul are hemotorax. Cele mai multe cazuri de hemotorax sunt rezultatul unui traumatism; alte cauze includ ruptura unui vas de sânge sau o tumoră. Cei mai mulți pacienți cu hemotorax trebuie tratați cu tub de toracostomie, care permite cuantificarea continuă a sângerării. Dacă hemoragia se produce dintr-o lacerație a pleurei, apoziția celor două suprafețe pleurale e probabil să o stopeze. Dacă hemoragia pleurală depășește 200 mL/h, trebuie luată în calcul toracoscopia sau toracotomia.

Diverse cauze ale revărsatului pleural

Există multe alte cauze ale revărsatului pleural (Tabelul 21-1). Caracteristicile-cheie ale unora din aceste afecțiuni sunt: dacă nivelul amilazei din lichidul pleural este crescut, diagnosticul de ruptură esofagiană sau pancreatică este probabil. Dacă pacientul este febril, prezintă predominant celule polimorfonucleare în lichidul pleural și nu prezintă anomalii parenchimatoase pulmonare, trebuie avut în vedere un abces intraabdominal.

Diagnosticul de revărsat pulmonar azbestozic este unul de excludere. Tumorile ovariene benigne pot produce ascite și revărsat pleural (sindrom Meigs), cum poate și sindromul hiperstimulării ovariene. Diverse medicamente pot cauza revărsat pleural; lichidul asociat este de obicei eozinofilic. Revărsatele pleurale apar în mod obișnuit după intervenție chirurgicală de bypass arterial coronarian. Revărsatele care apar în primele săptămâni sunt în mod tipic localizate pe stânga și sangvinolente, cu număr crescut de eozinofile și răspund la una sau două toracenteze terapeutice. Revărsatele care apar după primele câteva săptămâni sunt în mod tipic localizate pe stânga și cu aspect galben clar, cu limfocite mici predominante și tendință de recidivă. Alte manevre medicale care induc revărsate pleurale includ: intervențiile chirurgicale abdominale, radioterapia, transplantul hepatic, pulmonar sau cardiac și inserția intravasculară a liniilor centrale.

TABELUL 21-1

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL REVĂRSATELOR PLEURALE

Revărsatele pleurale transsudative

1. Insuficiență cardiacă congestivă
2. Ciroză
3. Embolie pulmonară
4. Sindrom nefrotic
5. Dializă peritoneală
6. Obstrucția venei cave superioare
7. Mixedem
8. Urinotorax

Revărsatele pleurale exsudative

1. Afecțiuni neoplazice
   a. Boală metastatică
   b. Mezoteliom
2. Boli infecțioase
   a. Infecții bacteriene
   b. Tuberculoză
   c. Infecții fungice
   d. Infecții virale
   e. Infecții parazitare
3. Embolie pulmonară
4. Afecțiuni gastrointestinale
   a. Perforația esofagului
   b. Afecțiune pancreatică
   c. Abcese intraabdominale
   d. Hernie diafragmatică
   e. După intervenții chirurgicale abdominale
   f. Scleroterapie endoscopică a varicelor esofagiene
   g. După transplant hepatic
5. Boli vasculare de colagen
   a. Pleurită reumatoidă
   b. Lupus sistemic eritematos
   c. Lupus indus de medicamente
   d. Limfadenopatie imunoblastică
   e. Sindromul Sjögren
   f. Granulomatoză cu poliangeită (Wegener)
   g. Sindromul Churg-Strauss
6. După intervenție chirurgicală de bypass coronarian
7. Expunere la azbest
8. Sarcoidoză
9. Uremie
10. Sindromul Meigs
11. Sindromul unghiilor galbene
12. Afecțiuni pleurale induse de medicamente
    a. Nitrofurantoin
    b. Dantrolen
    c. Metisergid
    d. Bromocriptină
    e. Procarbazină
    f. Amiodaronă
    g. Dasatinib
13. Sindromul de încarcerare pulmonară
14. Radioterapie
15. Sindrom posttraumatic cardiac
16. Hemotorax
17. Leziune iatrogenă
18. Sindromul de hiperstimulare ovariană
19. Boală pericardică
20. Chilotorax

PNEUMOTORAXUL

Pneumotoraxul constituie prezența de aer în spațiul pleural. *Pneumotoraxul spontan* apare fără antecedente de traumatism toracic. *Pneumotoraxul spontan primar* apare în absența bolii pulmonare subiacente, în timp ce *pneumotoraxul secundar* apare în prezența acesteia. *Pneumotoraxul traumatic* rezultă în urma leziunilor toracice penetrante sau nepenetrante. *Pneumotoraxul de tensiune* este pneumotoraxul în care presiunea în spațiul pleural este pozitivă de-a lungul ciclului respirator.

Pneumotoraxul spontan primar

Pneumotoraxul spontan primar este, de obicei, determinat de ruptura bulelor pleurale apicale, a spațiilor chistice mici care se întind în sau imediat sub pleura viscerală. Pneumotoraxul primar spontan apare aproape exclusiv la fumători; acest lucru sugerează că acești pacienți au boală pulmonară subclinică. Aproximativ jumătate din pacienții cu pneumotorax spontan primar vor avea o recurență. Tratamentul inițial recomandat în acest caz este aspirația simplă. Dacă plămânul nu se expandează după aspirație sau dacă pacientul prezintă pneumotorax recurent, este indicată toracoscopia cu capsarea veziculelor și abraziunea pleurală. Toracoscopia sau toracotomia cu abraziune pleurală are succes aproape 100% în prevenirea recurențelor.

Pneumotoraxul secundar

Cele mai multe pneumotoraxuri secundare sunt cauzate de bronhopneumopatia obstructivă cronică, dar pneumotoraxurile au fost raportate virtual în orice boală pulmonară. La pacienții cu boală pulmonară, pneumotoraxul pune viața în pericol mai mult decât la persoanele normale, din cauza lipsei rezervei pulmonare la aceștia. Aproape toți pacienții cu pneumotorax secundar trebuie tratați cu tub de toracostomie. Cei mai mulți trebuie, de asemenea, tratați prin toracoscopie sau toracotomie cu capsarea veziculelor și abraziune pleurală. Dacă pacientul nu este un bun candidat la intervenția chirurgicală sau o refuză, trebuie

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

încercată pleurodeza prin injectare intrapleurală de agent sclerozant, cum ar fi doxiciclina.

Pneumotoraxul traumatic

Pneumotoraxurile traumatice pot rezulta după traumatisme toracice atât penetrante, cât și nepenetrante. Pneumotoraxurile traumatice trebuie tratate cu toracostomie cu tub de dren, dacă nu sunt foarte mici. Dacă este prezent și un hemopneumotorax, un tub toracic trebuie plasat în partea superioară a hemitoraceului pentru evacuarea aerului și altul trebuie plasat în partea inferioară a hemitoracelului pentru îndepărtarea sângelui. Pneumotoraxul iatrogen este un tip de pneumotorax traumatic care devine mai frecvent. Principalele cauze sunt puncția aspirativă transtoracică, toracenteza și inserția cateterelor intravenoase centrale. Cele mai multe pot fi gestionate cu oxigen suplimentar sau aspirație, dar, dacă aceste măsuri sunt fără succes, trebuie realizată o toracostomie cu tub de dren.

Pneumotoraxul în tensiune

Această afecțiune apare de obicei în timpul ventilației mecanice sau a eforturilor de resuscitare. Presiunea pleurală pozitivă este amenințătoare de viață atât deoarece ventilația este compromisă sever, cât și fiindcă presiunea pozitivă este transmisă mediastinului, conducând la scăderea întoarcerii venoase la cord și debit cardiac redus.

Dificultatea în ventilație în timpul resuscitării sau presiunile inspiratorii de vârf în timpul ventilației mecanice sugerează puternic diagnosticul. Acesta este pus pe baza examenului fizic ce indică un hemitorace mărit, fără zgomote respiratorii, cu hiperrezonanță la percuție și deplasarea mediastinului în partea contralaterală. Pneumotoraxul în tensiune trebuie tratat ca urgență medicală. Dacă tensiunea în spațiul pleural nu este redusă, pacientul poate deceda din cauza debitului cardiac inadecvat sau a hipoxemiei marcate. Un ac cu alezaj larg trebuie inserat în spațiul pleural prin al doilea spațiu intercostal anterior. Diagnosticul este confirmat dacă o cantitate mare de gaz este eliminată prin ac după inserție. Acul trebuie lăsat în poziție până se inserează un tub de toracostomie.

AFECȚIUNI ALE MEDIASTINULUI

Mediastinul reprezintă regiunea dintre sacii pleurali. Este separat în trei compartimente. *Mediastinul anterior* se extinde de la stern anterior la pericard și posterior la vasele brahiocefalice. Conține timusul, ganglionii limfatici mediastinali anteriori și arterele și venele mamare interne. *Mediastinul mijlociu* se întinde între mediastinul anterior și cel posterior și conține: cordul, arcurile ascendent și transversal ale aortei, vena cavă, arterele și venele brahiocefalice, nervul frenic, traheea, bronhiile principale și ganglionii limfatici adiacenți, arterele și venele pulmonare. *Mediastinul posterior* este mărginit de pericard și trahee anterior și coloana vertebrală posterior. Conține aorta descendentă toracică, esofagul, ductul toracic, venele azygos și hemiazygos și grupul posterior de ganglioni limfatici mediastinali.

TUMORILE MEDIASTINALE

Primul pas în evaluarea unei mase lezionale mediastinale este plasarea într-unul din cele trei compartimente mediastinale, deoarece fiecare are leziuni caracteristice. Cele mai comune leziuni în mediastinul anterior sunt timoamele, limfoamele, neoplasmele teratomatoase și tumorile tiroidiene. Cele mai frecvente mase tumorale în mediastinul mijlociu sunt tumorile vasculare, ganglionii limfatici măriți prin metastaze sau boală granulomatoasă și chisturi pleuropericardice și bronhogene. În mediastinul posterior, sunt frecvent întâlnite tumorile neurogene, meningocelele, mielomeningocelele, chisturile gastroenterice și diverticulii esofagieni.

CT este tehnică imagistică cea mai valoroasă pentru evaluarea maselor mediastinale și singura ce trebuie realizată în cele mai multe cazuri. Examenul baritat al tractului gastrointestinal este indicat la mulți pacienți cu leziuni mediastinale posterioare, întrucât hernia, diverticulii, acalazia sunt ușor de diagnosticat în această manieră. O scintigrafie cu ^{131}I poate stabili eficient diagnosticul gușei intratoracice.

La mulți pacienți cu tumori în compartimentele mediastinale anterior sau mijlociu diagnosticul definitiv poate fi obținut cu medianoscopie sau mediastinotomie anterioară. În cele mai multe cazuri, diagnosticul poate fi stabilit fără toracotomie, prin biopsie aspirativă percutanată cu ac fin sau biopsie a maselor mediastinale ghidată prin endoscopie transesofagiană sau ecografie endobronșică. Metodele alternative de stabilire a diagnosticului sunt reprezentate de toracoscopie video-asistată, mediastinoscopie și mediastinotomie. În multe situații, diagnosticul poate fi stabilit și masa mediastinală poate fi îndepărtată prin toracoscopie video-asistată.

MEDIASTINITA ACUTĂ

Cele mai multe cazuri de mediastinită acută sunt urmarea perforației esofagiene sau apar după sternotomie pentru chirurgie cardiacă. Pacienții cu ruptură esofagiană prezintă durere toracică acută și dispnee din cauza infecției mediastinale. Ruptura esofagiană poate apărea spontan ori ca o complicație a esofagoscopiei sau inserției sondei Blackmore. Tratamentul adecvat constă în explorarea mediastinului cu repararea primară a fisurii esofagiene și drenajul spațiului pleural și al mediastinului.

Incidența mediastinitelor după sternotomia mediană este 0,4-0,5%. Pacienții prezintă cel mai frecvent leziuni de drenare. Alte manifestări includ sepsis și mediastin lărgit. Diagnosticul uzual este stabilit prin puncție aspirativă mediastinală. Tratamentul include drenaj imediat, debridări și antibioticoterapie parenterală, dar rata de mortalitate încă depășește 20%.

MEDIASTINITA CRONICĂ

Spectrul mediastinitelor cronice variază de la inflamația granulomatoasă a ganglionilor limfatici din mediastin la mediastinita fibrozantă. Cele mai multe cazuri sunt determinate de histoplasmoză sau tuberculoză, dar, uneori, cauza o reprezintă sarcoidoza, silicoza sau alte boli fungice. Pacienții cu mediastinită granulomatoasă sunt de obicei asimptomatici. Cei cu mediastinită fibrozantă au de obicei semne de compresie a structurilor mediastinale, cum ar fi vena cavă superioară sau căile respiratorii mari, paralizia nervului frenic sau laringeu recurent ori obstrucția arterei pulmonare sau a venelor pulmonare proximale. Cu excepția terapiei antituberculoase pentru mediastinitele tuberculoase, nicio terapie medicală sau chirurgicală nu s-a dovedit eficientă pentru fibroza mediastinală.

PNEUMOMEDIASTINUL

În această afecțiune, există aer în interstițiile mediastinului. Cele trei cauze principale sunt: (1) ruptura alveolară cu disecția aerului în mediastin, (2) perforarea sau ruptura esofagului, a traheei sau bronhiilor mari și (3) disecția aerului din gât sau abdomen în mediastin. Tipic, aceasta se manifestă cu durere toracică severă substernală cu sau fără iradiere în gât sau brațe. Examenul fizic relevă, de obicei, emfizem subcutanat în fosa suprasternală și *semnul Hamman*, care este un zgomot scârțâit sau click, sincron cu bătăile cordului și care se aude cel mai bine în decubit lateral stâng. Diagnosticul este confirmat prin radiografie toracică. De obicei, nu este necesar niciun tratament, dar aerul mediastinal va fi absorbit rapid dacă pacientul inspiră oxigen cu concentrație crescută. Dacă structurile mediastinale sunt comprimate, compresia poate fi diminuată prin puncție aspirativă.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 22

TULBURĂRILE VENTILAȚIEI

John F. McConville ■ Julian Solway

DEFINIȚIE ȘI FIZIOLOGIE

La persoanele sănătoase, nivelul arterial de dioxid de carbon (Pa_{CO_2}) este menținut între 37 și 43 mmHg. Toate tulburările ventilației determină valori anormale ale Pa_{CO_2}. Acest capitol trece în revistă tulburările ventilatorii cronice care sunt reflectate în Pa_{CO_2} anormală.

Producerea continuă a CO_2 prin metabolismul celular necesită eliminarea sa eficientă de către sistemul respirator. Relația dintre producția de CO_2 și Pa_{CO_2} este descrisă de ecuația $Pa_{CO_2} = (k)(\dot{V}_{CO_2})/\dot{V}A$, unde $\dot{V}_{CO_2}$ reprezintă producția de dioxid de carbon, k este o constantă și $\dot{V}A$ este ventilația aerului alveolar proaspăt (Cap. 5). $\dot{V}A$ poate fi calculat ca debitul ventilator x(1-Vm/Vr), unde fracția spațiului mort Vm/Vc reprezintă porția din respirația curentă ce rămâne în interiorul căilor respiratorii conductoare la încheierea inspirației și, deci, nu contribuie la ventilația alveolară. Prin urmare, toate tulburările Pa_{CO_2} trebuie să reflecte alterarea producerii de CO_2, a debitului ventilator sau a fracției spațiului mort.

Bolile care alterează $\dot{V}_{CO_2}$ sunt descori acute (sepsis, arsuri sau febră, de exemplu) și contribuția lor la anomaliile ventilației și/sau insuficiență respiratorie sunt trecute în revistă în alt capitol. Tulburările ventilatorii cronice implică în mod tipic niveluri inadecvate ale debitului ventilator sau fracție crescută a spațiului mort. Caracterizarea acestor tulburări necesită o revizuire a ciclului respirator normal.

Ciclul spontan al inspirației și expirației este generat automat în trunchiul cerebral. Două grupuri de neuroni localizate în bulbul rahidian sunt în mod particular importante: grupul respirator dorsal (GRD) și grupul respirator ventral (GRV). Acești neuroni au proiecții larg răspândite, incluzând proiecții descendente în măduva spinării contralaterală, unde îndeplinesc numeroase funcții. Ei inițiază activitatea în nervul frenic/diafragm, se proiectează pe grupurile musculare ale căilor respiratorii superioare și neuronii respiratori spinali și inervează mușchii intercostali și abdominali care participă la respirația normală. GRD acționează ca loc inițial de integrare pentru mulți nervi aferenți, transmițând informații despre presiunea parțială a oxigenului arterial (Pa_{O_2}), Pa_{CO_2}, pH și presiunea sangvină de la chemoreceptorii și baroreceptorii carotidieni și aortici și la sistemul nervos central (SNC). În plus, nervul vag transmite informații de la receptorii de întindere și receptorii capilarelor juxtapulmonare din parenchimul pulmonar și peretele toracic la GRD. Ritmul respirator este generat în interiorul GRV, dar și în grupul respirator parafacial localizat mai rostral (GRpF), care este important în special pentru generarea expirației active. O arie extrem de importantă în GRV este așa numitul complex pre-Bötzinger. Această arie este responsabilă pentru generarea formelor variate de activitate inspiratorie, iar lezarea complexului pre-Bötzinger conduce la încetarea completă a respirației. Impulsurile neurale eferente ale acestor rețele respiratorii medulare pot fi supresate sau amplificate în mod voluntar de impulsuri neurale aferente de la centrii superiori cerebrali și sistemul nervos autonom. În timpul somnului normal, există atenuarea răspunsului la hipercapnie și hipoxemie, ce conduce la hipoventilație nocturnă ușoară care se corectează la trezire.

De îndată ce impulsurile neurale aferente ajung la mușchii pompei respiratorii, schimbul normal de gaze necesită o cantitate adecvată de forță a mușchilor respiratori pentru a depăși sarcinile elastică și rezistivă ale sistemului respirator (**Fig. 22-1A**, Cap. 5). La persoanele sănătoase, forța mușchilor respiratori realizează ușor acest lucru și respirația normală continuă pe termen nelimitat. Reducerea stimulului respirator sau a competenței neuromusculare ori creșterea substanțială a sarcinii respiratorii poate diminua debitul ventilator, conducând la hipercapnie (**Fig. 22-1B**). Alternativ, dacă forța normală a mușchilor respiratori este cuplată cu un stimul respirator excesiv, rezultă hiperventilație alveolară care determină hipocapnie (**Fig. 22-1C**).

HIPOVENTILAȚIA

MANIFESTĂRI CLINICE

Bolile ce reduc debitul ventilator sau cresc spațiul mort se împart în patru categorii principale: boli pulmonare

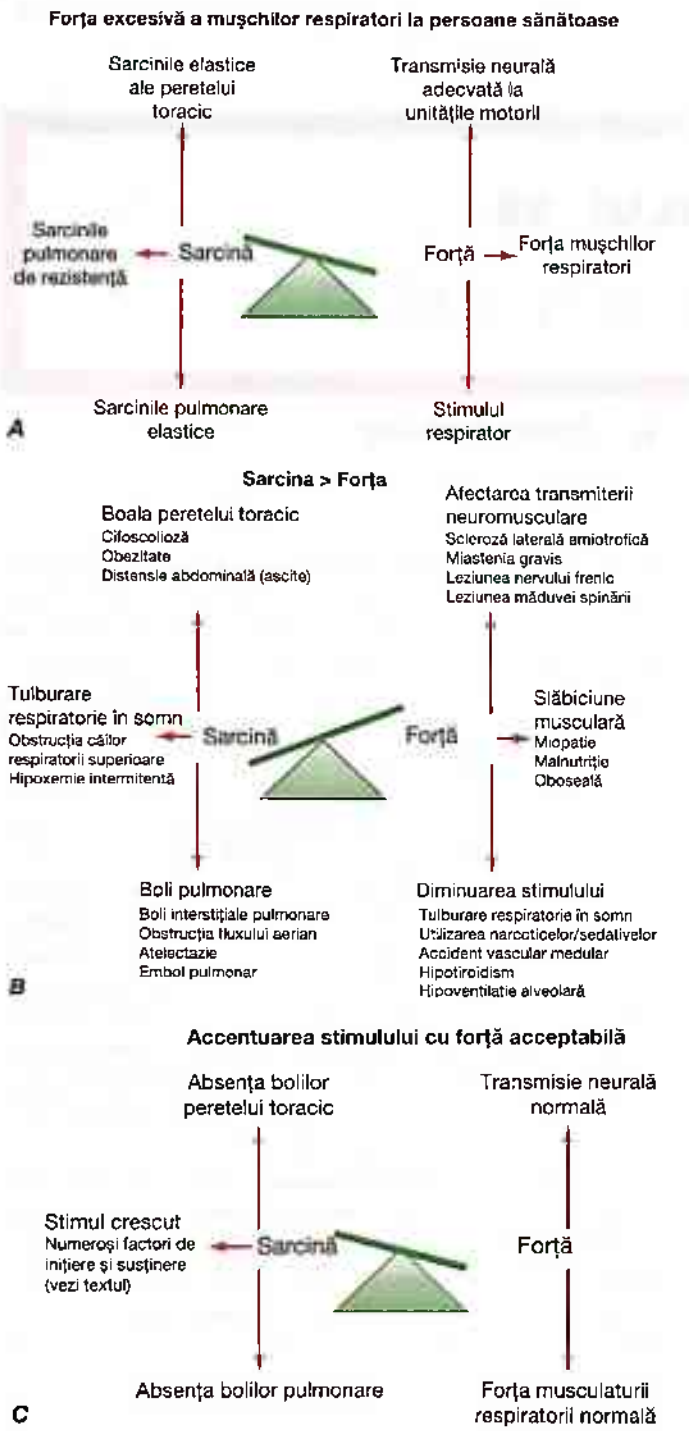


FIGURA 22-1

Exemple de echilibru între forța și sarcina sistemului respirator. *A.* Forță excesivă a musculaturii respiratorii la persoane sănătoase. *B.* Sarcină mai mare decât forța. *C.* Stimul crescut cu forță acceptabilă.

parenchimatoase și afecțiuni ale peretelui toracic, tulburări respiratorii legate de somn, boli neuromusculare și tulburările reglării respirației (Fig. 22-1B). Manifestările clinice ale sindroamelor de hipoventilație sunt nespecifice (**Tabelul 22-1**) și variază dependent de: severitatea hipoventilației,

TABELUL 22-1

SEMNE ȘI SIMPTOME ALE HIPOVENTILAȚIEI

Dispnee în timpul activităților cotidiene
Ortopnee în bolile care afectează funcționarea diafragmei
Somn de calitate redusă
Hipersomnolență diurnă
Cefalee dimineața devreme
Anxietate
Tuse ineficientă în bolile neuromusculare

frecvența la care se dezvoltă hipercapnia, gradul compensării acidozei respiratorii și tulburările subiacente. Pacienții cu boală pulmonară parenchimatoasă sau a peretelui toracic prezintă tipic dispnee și scăderea toleranței la efort. Episoadele de dispnee accentuată și producere de spută constituie semnele distinctive ale bolilor pulmonare obstructive, precum bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), în timp ce dispneea progresivă și tusea sunt comune în bolile interstițiale pulmonare. Somnolența diurnă excesivă, scăderea calității somnului și sforăitul sunt frecvente la pacienții cu tulburări respiratorii în somn. Perturbarea somnului și ortopneea sunt descrise și în afecțiunile neuromusculare. Pe măsură ce slăbiciunea neuromusculară progresează, mușchii respiratori, inclusiv diafragmul, sunt poziționați într-un dezavantaj mecanic în poziția de supinație (clinostatism cu fața în sus) din cauza mișcării ascendente a conținutului abdominal. Debutul nou al ortopneei este frecvent un semn de generare redusă a forței musculare respiratorii. Mai frecvent, în orice caz, slăbiciunea extremităților sau simptomele bulbare se dezvoltă anterior de perturbarea în timpul somnului în bolile neuromusculare, precum scleroza laterală amiotrofică (SLA) sau distrofia musculară. Pacienții cu tulburări ale reglării respirației nu au simptome care pot fi deosebite de alte cauze ale hipoventilației cronice.

Evoluția clinică a pacienților cu hipoventilație cronică determinată de boli neuromusculare sau ale peretelui toracic urmează o secvență caracteristică: o etapă asimptomatică în care PaO_2 și $PaCO_2$ diurne sunt normale, urmată de hipoventilație nocturnă, inițial în timpul somnului REM (*rapid eye movement* – mișcări oculare rapide) și mai târziu în timpul somnul non-REM. În final, în cazul în care capacitatea vitală scade mai departe, se dezvoltă hipercapnia diurnă. Simptomele pot apărea oricând în timpul acestei etape și deseori depind de ritmul declinului funcțional al mușchilor respiratori. Indiferent de cauză, semnul distinctiv al sindromului de hipoventilație alveolară este creșterea P_{CO2} alveolare ($PACO_2$) și, prin urmare, a $PaCO_2$ Acidoza respiratorie ce rezultă conduce în final la o creștere compensatorie a concentrației plasmatice a bicarbonatului. Creșterea $PACO_2$ determină scăderea obligatorie a PAO_2, rezultând adeseori hipoxemie. Dacă este severă, hipoxemia se manifestă clinic ca cianoză și poate stimula eritropoieza, inducând astfel eritrocitoză secundară. Combinația hipoxemiei cronice cu hipercapnia poate induce și vasoconstricție pulmonară, conducând în cele din

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

urmă la hipertensiune pulmonară, hipertrofie ventriculară dreaptă și insuficiență cardiacă dreaptă.

DIAGNOSTIC

Creșterea nivelului bicarbonatului plasmatic în absența hipovolemiei este sugestivă pentru hipoventilație. Gazometria arterială care demonstrează $Paco_2$ crescută cu pH normal confirmă hipoventilația alveolară cronică. Evaluarea consecutivă pentru identificarea etiologiei trebuie inițial să se concentreze pe faptul dacă pacientul are boală pulmonară sau anomalii ale peretelui toracic. Examenul fizic, studiile imagistice (radiografie toracică și/sau CT) și testele funcționale pulmonare sunt suficiente pentru a identifica cele mai multe afecțiuni pulmonare/ale peretelui toracic care conduc la hipercapnie. Dacă aceste evaluări sunt irelevante, atunci specialistul trebuie să depisteze apneea de somn obstructivă (ASO), cea mai frecventă tulburare de somn care conduce la hipoventilație cronică. Au fost dezvoltate mai multe instrumente de depistare pentru a identifica pacienții cu risc de ASO. Chestionarul Berlin a fost validat în instituțiile de asistență primară și identifică pacienții cu probabilitate de AOS. Scala de somnolență Epworth (ESS) și chestionarul STOP-Bang nu au fost validate în ambulatoriu, dar sunt ușor și rapid de folosit. ESS măsoară somnolența diurnă, cu un scor ≥10 ce identifică persoanele care necesită investigații suplimentare. Sondajul STOP-Bang a fost folosit în clinicile preoperatorii pentru identificarea pacienților cu risc de ASO. În această populație, prezintă sensibilitate 93% și valoare predictivă negativă 90%.

Dacă aparatul ventilator (plămâni, căi respiratorii, perete toracic) nu este responsabil de hipercapnia cronică, atunci atenția trebuie direcționată spre stimulul respirator și tulburările neuromusculare. În tulburările reglării respirației există o creștere atenuată a debitului ventilator ca răspuns la creșterea CO_2 și/sau scăderea O_2. Aceste boli sunt dificil de diagnosticat și trebuie suspectate când pacienții cu hipercapnie au forța mușchilor respiratori, funcția pulmonară și gradientul Po_2 alveolo-arterial normale. Hipoventilația este mai marcată în timpul somnului la pacienții cu defecte ale controlului respirației și polisomnografia indică deseori apnee centrală, hipopnee sau hipoventilație. Imagistica cerebrală (CT sau RM) poate indica uneori anomalii structurale în punte sau bulb care să conducă la hipoventilație. De asemenea, utilizarea cronică a narcoticelor sau hipotiroidismul semnificativ poate să deprime stimulul respirator central și să conducă la hipercapnie cronică.

Slăbiciunea musculaturii respiratorii trebuie să fie accentuată înainte ca volumele pulmonare să fie compromise și să se dezvolte hipercapnia. Tipic, examenul fizic indică forță scăzută a grupelor musculare majore anterior dezvoltării hipercapniei. Determinarea presiunilor inspiratorie și expiratorie maxime sau a capacității vitale forțate (CVF) poate fi utilizată pentru monitorizarea implicării mușchilor respiratori în bolile cu slăbiciune musculară progresivă. Acești pacienți prezintă și risc crescut de tulburări respiratorii în somn, precum hipopnee, apnee centrală și obstructivă și hipoxemie. Oximetria nocturnă și polisomnografia sunt utile pentru caracterizarea mai bună a perturbărilor somnului în rândul acestei populații de pacienți.

TRATAMENT Hipoventilația

Ventilația nocturnă noninvazivă cu presiune pozitivă (NIPPV) a fost utilizată cu succes în tratamentul hipoventilației și apneei, atât centrale, cât și obstructive, la pacienții cu afecțiuni neuromusculare și ale peretelui toracic. S-a demonstrat că NIPPV nocturnă ameliorează hipercapnia diurnă, prelungește supraviețuirea și îmbunătățește calitatea vieții raportată la starea de sănătate, când hipercapnia diurnă este confirmată. Ghidul SLA recomandă NIPPV nocturnă dacă simptomele hipoventilației există ȘI este prezent unul din următoarele criterii: $Paco_2 \geq 45$ mmHg; oximetria nocturnă demonstrează saturația oxigenului ≤ 88% timp de 5 minute consecutive; presiunea inspiratorie maximă <60 cmH_2O; CVF < 50% din cea prezisă. În orice caz, în prezent nu există dovezi concludente pentru susținerea utilizării NIPPV nocturne preventive la toți pacienții cu afecțiuni neuromusculare și ale peretelui toracic ce prezintă hipercapnie nocturnă, dar nu diurnă. Cu toate acestea, la un moment dat, în afecțiunile neuromusculare progresive este necesară instituirea suportului ventilator complet, cu modalități de presetare a presiunii sau volumului. Există puține dovezi privind alegerea momentului deciziei, dar insuficiența ventilatorie care necesită ventilație mecanică și infecțiile toracice legate de tusea ineficientă sunt factori declanșatori frecvenți pentru instituirea suportului ventilator complet *(full-time)*.

Tratamentul hipoventilației cronice din bolile pulmonare sau neuromusculare trebuie direcționat pe afecțiunea subiacentă. Agenții farmacologici care stimulează respirația, precum medroxiprogesteronul și acetazolamida, au fost puțin studiați în hipoventilația cronică și nu ar trebui să înlocuiască tratamentul bolii subiacente. Indiferent de cauză, alcaloza metabolică excesivă trebuie corectată, după cum nivelurile bicarbonatului plasmatic crescute excesiv față de gradul acidozei respiratorii cronice pot conduce la hipoventilație suplimentară. Când este indicată, administrarea suplimentară de oxigen este eficientă în atenuarea hipoxemiei, policitemiei și hipertensiunii pulmonare.

Stimularea nervului frenic sau a diafragmului reprezintă o terapie potențială pentru pacienții cu hipoventilație cauzată de leziuni medulare cervicale superioare sau tulburări ale reglării respirației. Anterior intervenției chirurgicale de implantare, pacienții trebuie să efectueze testele de conducere nervoasă pentru a asigura funcția normală a nervului frenic bilateral. Serii mici de cazuri

sugerează că stimularea eficientă a diafragmului poate ameliora calitatea vieții acestor pacienți.

SINDROAMELE DE HIPOVENTILAȚIE

SINDROMUL DE OBEZITATE-HIPOVENTILAȚIE

Diagnosticul sindromului de obezitate-hipoventilație (SOH) necesită: index de masă corporală (IMC) ≥ 30 kg/m^2, tulburare respiratorie legată de somn și hipoventilație alveolară diurnă cronică, definită ca $PaCO_2$ ≥ 45 mmHg și PaO_2 < 70 mmHg, în absența altor cauze cunoscute de hipercapnie. În aproximativ 90% din cazuri, tulburarea respiratorie în somn este o formă de SOH. Mai multe studii internaționale în diferite populații confirmă că prevalența totală a sindromului de apnee obstructivă de somn, definită de un index apnei-hipopnei ≥ 5 ȘI somnolență diurnă este aproximativ de 3-4% la bărbații de vârstă medie și 2% la femeile de vârstă medie. Totuși, populația cu risc pentru dezvoltarea SOH continuă să crească pe măsură ce obezitatea epidemică persistă la nivel global. Deși nu a fost realizat niciun studiu populațional de prevalență pentru SOH, unele estimări sugerează că, în Statele Unite, există aproximativ 500 000 de persoane cu SOH.

Diverse studii sugerează că obezitatea severă (IMC >40 kg/m^2) și SOH cu index sever apnei-hipopnei ([IAH] >30 de evenimente pe oră) sunt factori de risc pentru dezvoltarea SOH. Patogeneza hipoventilației la acești pacienți este multifactorială și incomplet înțeleasă. La pacienții cu SOH au fost demonstrate defecte ale stimulului respirator central, dar ele se ameliorează adeseori prin tratament. Acest lucru sugerează că defectele centrale ar putea să nu fie perturbarea primară care conduce la hipercapnie cronică. Tratamentul SOH este similar cu cel al ASO: scăderea greutății și terapie cu presiune continuă pozitivă a căilor aeriene (CPAP) în timpul somnului. CPAP ameliorează hipercapnia și hipoxemia diurne la majoritatea pacienților cu SOH. Nu există dovezi concludente care să sugereze că presiunea continuă pozitivă, cu două niveluri, a căilor aeriene (BiPAP) este superioară CPAP. BiPAP trebuie rezervată pacienților care nu sunt capabili să tolereze niveluri crescute ale CPAP sau celor care rămân hipoxemici în ciuda rezoluției evenimentelor obstructive respiratorii.

SINDROMUL DE HIPOVENTILAȚIE CENTRALĂ

Acest sindrom poate apărea mai târziu pe parcursul vieții sau în perioada neonatală, când este denumit adeseori blestemul lui Ondine sau sindromul congenital de hipoventilație centrală (CCHS). În patogeneza sindromului congenital de hipoventilație centrală sunt implicate anomalii ale genei care codifică PHOX2b, un factor de transcripție cu rol în dezvoltarea neuronală. Indiferent de vârsta debutului, acești pacienți prezintă absența răspunsului respirator la hipoxie sau hipercapnie, $PaCO_2$ ușor crescută în timpul trezirii și $PaCO_2$ semnificativ crescută în timpul somnului non-REM. Interesant, acești pacienți sunt capabili să-și crească ventilația și să-și „normalizeze" $PaCO_2$ în timpul efortului. Acești pacienți necesită în mod obișnuit terapie cu NIPPV sau ventilație mecanică și trebuie avuți în vedere pentru stimularea nervului frenic sau diafragmatică în centrele cu experiență în realizarea acestor proceduri.

HIPERVENTILAȚIA

MANIFESTĂRI CLINICE

Hiperventilația este definită ca ventilația în exces față de necesitățile metabolice (producția de CO_2), care conduce la scăderea $PaCO_2$. Fiziologia pacienților cu hiperventilație cronică este puțin înțeleasă și nu există o prezentare clinică tipică. Simptomatologia poate include dispnee, parestezii, tetanie, cefalee, vertij, perturbări vizuale și durere toracică atipică. Deoarece simptomele pot fi atât de diverse, pacienții cu hiperventilație cronică se prezintă la o diversitate de furnizori de servicii medicale, inclusiv interniști, neurologi, psihologi, psihiatri și pneumologi.

Este util să ne gândim la hiperventilație ca având factori inițiatori și factori de susținere. Anumiți cercetători consideră că un eveniment inițial conduce la creșterea ventilației alveolare și la o scădere a $PaCO_2$ cu ~ 20 mmHg. Urmează debutul durerii toracice, dispneei, parestezieî sau alterării conștienței, ce pot fi alarmante. Creșterea rezultantă a debitului ventilator pentru diminuarea acestor simptome acute servește doar la exacerbarea simptomelor care sunt deseori prost atribuite de pacient și de cadrele medicale tulburărilor cardio-pulmonare. Evaluarea incompletă a cauzelor acestor simptome determină deseori pacienții să fie anxioși și temători de accese suplimentare. Este important de notat *că tulburările de anxietate și atacurile de panică NU sunt sinonime cu hiperventilația*. Anxietatea poate fi atât factor de inițiere, cât și de susținere în patogeneza hiperventilației cronice, dar aceasta nu este necesară pentru dezvoltarea hipocapniei cronice.

DIAGNOSTIC

Simptomele respiratorii asociate cu hiperventilația acută pot fi manifestarea inițială a bolilor sistemice, precum cetoacidoza diabetică. Trebuie excluse cauzele hiperventilației acute înainte de a fi luat în considerare diagnosticul de hiperventilație cronică. Pentru confirmarea hiperventilației cronice sunt necesare probele de gazometrie arterială care demonstrează alcaloză respiratorie compensată cu pH aproape normal, $PaCO_2$ redusă și bicarbonat calculat scăzut. Alte cauze ale alcalozei respiratorii, cum ar fi astmul ușor, necesită diagnostic și tratament înainte să fie luată în considerare hiperventilația cronică. Este necesar un index crescut de suspiciune, deoarece debitul ventilator poate fi dificil de detectat la examenul fizic. De îndată ce

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

hiperventilația cronică este stabilită, o creștere susținută de 10% a ventilației alveolare este suficientă pentru a perpetua hipocapnia. Această creștere poate fi însoțită de modificări subtile ale patternului respirator, precum suspin sau căscat ocazionale, de două sau trei ori pe minut.

TRATAMENT **Hiperventilația**

Există puține studii bine controlate despre tratamentul hiperventilației cronice, din cauza manifestărilor diverse și a lipsei unui proces de diagnostic universal acceptat. Clinicienii petrec deseori un timp important identificând factorii inițiatori, excluzând diagnostice alternative și discutând despre preocupările și temerile pacientului. La anumiți pacienți, liniștirea și discuțiile directe despre hiperventilație pot fi eliberatoare. Identificarea și eliminarea obiceiurilor care perpetuează hipocapnia, cum ar fi căscatul frecvent sau suspinele, pot fi utile. Anumite dovezi sugerează că exercițiile respiratorii și reeducarea diafragmatică pot fi benefice pentru anumiți pacienți. Dovezile în favoarea utilizării medicamentelor pentru tratamentul hiperventilației sunt insuficiente. Beta- blocantele pot fi utile la pacienții cu simptome mediate simpatic, precum palpitații și tremor.

MULȚUMIRI

Dorim să mulțumim lui Eliot A. Phillipson pentru versiunea anterioară a acestui capitol și lui Jan-Marino Ramirez pentru criticile constructive și sugestiile utile.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 23

APNEEA DE SOMN

Neil J. Douglas

APNEEA DE SOMN OBSTRUCTIVĂ

Sindromul de apnee/hipopnee de somn obstructivă (SAHSO) este una dintre cele mai importante afecțiuni medicale identificată în ultimii 50 de ani. Reprezintă o cauză majoră de morbiditate, o cauză semnificativă de mortalitate și cea mai frecventă cauză medicală a somnolenței diurne. Apneea de somn centrală este o afecțiune clinică rară.

DEFINIȚIE

Sindromul de apnee/hipopnee de somn obstructivă este definit drept coexistența unei somnolențe diurne excesive neexplicate cu cel puțin cinci episoade de obstrucție a respirației (apnee sau hipopnee) într-o oră de somn (Tabelul 23-1). Pragul acestui eveniment poate fi mai crescut la persoanele vârstnice. *Apneea* este definită la adulți ca pauza respiratorie ce durează ≥10 s și hipopneea ca evenimentul cu durata ≥10 s în care există respirație continuă, dar ventilația este redusă cu cel puțin 50% față de referința anterioară din timpul somnului. Ca sindrom, SAHSO reprezintă asocierea unui tablou clinic cu anomalii specifice la testare; indivizii asimptomatici, cu respirație anormală în timpul somnului, nu trebuie etichetați ca având SAHSO.

MECANISMUL OBSTRUCȚIEI

Apneele și hipopneele sunt cauzate de închiderea căilor respiratorii prin aspirare, în inspirații, în timpul somnului. Acestea apar deoarece mușchii dilatatori ai căilor aeriene superioare – ca toți mușchii striați – se relaxează în timpul somnului. La pacienții cu SAHSO, mușchii dilatatori nu reușesc să se opună presiunii negative din căile respiratorii în timpul inspirației. Defectul primar nu este la nivelul musculaturii căilor respiratorii superioare, care funcționează normal la pacienții cu SAHSO la trezire. Acești pacienți au căi respiratorii superioare deja îngustate în starea de veghe, dar, când sunt treji, mușchii dilatați ai căilor respiratorii au activitate crescută, care asigură permeabilitatea acestora. Oricum, în timpul somnului, tonusul muscular scade și

TABELUL 23-1

INDICATORI CLINICI LA PACIENTUL SOMNOLENT

	SAHSO	NARCOLEPSIE	HSI
Vârsta debutului (ani)	35-60	10-30	10-30
Cataplexie	Nu	Da	Nu
Somnul nocturn			
Durată	Normală	Normală	Prelungită
Treziri	Ocazionale	Frecvente	Rare
Sforăit	Da, zgomotos	Ocazional	Ocazional
Mahmureală matinală	Ocazională	Ocazională	Frecventă
Episoade de somn diurn			
Frecvență	De obicei, puține	Multe	Puține
Perioada din zi	După-amiaza/seara	După-amiaza/seara	Dimineața
Durata	< 1 oră	< 1 oră	>1 oră

Notă: caracteristici care sugerează sindrom de apnee/hipopnee de somn obstructivă (SAHSO), narcolepsie sau hipersomnolență idiopatică (HSI).

Scanned with OKEN Scanner

căile respiratorii se îngustează; sforăitul poate începe înainte de ocluzia căilor respiratorii și apare apneea. Apneele și hipopneele se termină în timpul trezirilor scurte din somn. Această trezire este uneori prea subtilă pentru a fi vizibilă pe electroencefalogramă, dar poate fi detectată prin accelerarea cardiacă, creșterea presiunii sangvine sau creșterea tonusului simpatic. Trezirea conduce la revenirea tonusului mușchilor dilatatori ai căilor aeriene superioare și astfel permeabilitatea căilor aeriene este reluată.

Factorii care predispun la SAHSO prin îngustarea faringelui includ obezitatea – la populația vestică aproximativ 50% din pacienții cu SAHSO au un index de masă corporală (IMC) >30kg/m^2 – și scurtarea mandibulei și/sau maxilarului. Această modificare în forma maxilarului poate fi subtilă și poate avea caracter familial. Hipotiroidismul și acromegalia predispun la SAHSO prin îngustarea căilor respiratorii superioare ca urmare a infiltrației tisulare. Alți factori predispozanți pentru SAHSO includ sexul masculin și vârsta medie (40-65 de ani), distrofia miotonică, sindromul Ehlers-Danlos și, posibil, fumatul.

EPIDEMIOLOGIE

SAHSO apare la aproximativ 1% din bărbații de vârstă medie și are o frecvență aproape pe jumătate la femei. Sindromul apare, de asemenea, în copilărie – de obicei, asociat cu hipertrofia amigdaliană sau adenoidiană – și la vârstnici, deși frecvența este ușor mai scăzută la vârstele înaintate. Respirația neregulată în timpul somnului *fără* somnolență diurnă este mult mai frecventă, apărând probabil la un sfert din populația masculină de vârstă medie. Deoarece aceste persoane sunt asimptomatice, nu au SAHSO, dar există din ce în ce mai multe dovezi epidemiologice ale asocierii dintre neregularitatea respirației în timpul somnului și creșterea riscului vascular chiar și în afara somnului.

MANIFESTĂRI CLINICE

Studiile terapeutice controlate randomizate au arătat că SAHSO determină: somnolență diurnă, deteriorarea vigilenței, a performanțelor cognitive și de șofat, depresie, perturbarea somnului și hipertensiune. Somnolența diurnă poate varia de la ușoară la irezistibilă și poate fi de nediferențiat de cea din narcolepsie. Somnolența poate cauza incapacitate de muncă eficientă, poate afecta relațiile interpersonale și poate împiedica socializarea. Somnolența este periculoasă, cu un risc crescut de trei până la șase ori de accidente rutiere. Experimente cu persoane normale trezite în mod repetat din somn indică faptul că somnolența rezultă, cel puțin parțial, din întreruperea repetitivă a somnului asociată cu anomalii respiratorii. Alte simptome includ dificultate de concentrare, somn nocturn neodihnitor, sufocări nocturne, nicturie și scăderea libidoului. Partenerii raportează sforăit nocturn zgomotos în toate posturile, care poate fi punctat de liniștea apneelor.

Evenimente cardiovasculare și cerebrovasculare

SASHO crește presiunea sangvină medie din 24 de ore. Creșterea este mai mare la cei cu hipoxemie nocturnă recurentă, este de cel puțin 4-5 mmHg și poate fi crescută până la 10 mmHg la cei cu >20 % desaturări ale oxigenului arterial pe ora de somn. Această creștere rezultă probabil dintr-o combinație de creșteri bruște ale presiunii sangvine care acompaniază fiecare trezire la terminarea apneei/hipopneei și creșterea asociată a tonusului simpatic pe parcursul a 24 de ore.

Datele epidemiologice la populațiile normale indică faptul că o creștere a presiunii sangvine ar crește riscul de infarct miocardic cu aproximativ 20% și pe cel de accident vascular cerebral cu aproape 40%. Deși nu există studii controlate randomizate pe termen lung pentru a indica dacă acest lucru este adevărat la pacienții cu SASHO – acestea ar fi neetice –, studiile observaționale sugerează o creștere a riscului cardiovascular și de accident vascular cerebral la pacienții cu SASHO netratat. Mai mult, studiile epidemiologice sugerează risc vascular crescut la subiecții normali care prezintă creșterea frecvenței apneelor și hipopneelor în timpul somnului. Pacienții cu accident vascular cerebral recent au o frecvență mai mare de apnee și hipopnee în timpul somnului. Aceasta pare să fie în mare măsură o consecință, nu o cauză a accidentului vascular cerebral și să scadă în săptămânile după evenimentul vascular. Nu există dovezi că tratamentul apneelor și hipopneelor ameliorează rezultatul accidentului vascular cerebral.

Diabetul zaharat

Asocierea SASHO cu diabetul zaharat nu este cauzată doar de faptul că obezitatea este comună în ambele afecțiuni. Apneele și hipopneele frecvente în timpul somnului sunt asociate cu rezistență la insulină independent de obezitate. În plus, studii necontrolate sugerează că SAHSO poate agrava diabetul și că tratarea SAHSO la pacienții care au și diabet zaharat scade necesarul acestora de insulină.

Ficatul

Disfuncția hepatică a fost, de asemenea, asociată cu neregularitatea respirației în timpul somnului. S-a descoperit că persoanele care nu consumă alcool și au apnee și hipopnei în timpul somnului prezintă creșterea enzimelor hepatice și mai multă steatoză și fibroză la biopsia hepatică, independent de greutatea corporală.

Riscul anestezic

Pacienții cu SASHO prezintă risc perioperator crescut, deoarece căile lor respiratorii superioare se pot obstrua în timpul perioadei de recuperare sau ca o consecință a sedării.

Pacienții la care anesteziștii au dificultăți de intubare prezintă, mult mai probabil, neregularități ale respirației în timpul somnului. Astfel, anesteziștii trebuie să afle preoperator istoricul privind somnul pacientului și să ia precauțiile necesare la cei care pot avea SAHSO.

Diagnostic diferențial

Cauzele somnolenței care trebuie diferențiate includ următoarele (Tabelul 23-1):

- *Somn insuficient*: acesta este, de obicei, diagnosticat prin anamneză.
- *Munca în ture*: o cauză importantă a somnolenței, în special la persoanele cu vârsta >40 de ani.
- *Cauze psihologice și psihiatrice*: depresia este o cauză majoră a somnolenței.
- *Medicamente*: atât medicația stimulantă, cât și cea sedativă pot produce somnolență.
- *Narcolepsia*: de aproximativ 50 de ori mai puțin frecventă decât SAHSO, narcolepsia este, de obicei, evidentă din copilărie sau adolescență și este asociată cu cataplexia.
- *Hipersomnolența idiopatică*: aceasta este o afecțiune definită ca o stare caracterizată prin prelungirea duratei somnului și somnolență.
- *Sindromul de alterare a fazei somnului*: atât sindromul de întârziere a fazei somnului, cât și cel mai puțin frecvent de avansare a fazei sunt caracterizate prin somnolență la momentul adecvat al zilei.

TABELUL 23-2

SCORUL DE SOMNOLENȚĂ EPWORTH

Cât de des ți se întâmplă să atipești sau să adormi, în următoarele situații, în contrast cu doar senzația de oboseală? Aceasta se referă la stilul dumneavoastră obișnuit de viață din ultimul timp. Chiar dacă nu ați făcut recent unele dintre aceste lucruri, încercați să înțelegeți cum v-ar afecta. Folosiți scala următoare pentru a alege *cel mai potrivit număr* pentru fiecare situație.

0 = nu aș adormi niciodată

1 = șansă slabă să atipesc

2 = șansă moderată de atipire

3 = șansă crescută de atipire

Stat și citit	.....
Privit la TV	.....
Stat inactiv într-un spațiu public (ex. teatru sau o întâlnire)	.....
Ca pasager într-o mașină timp de o oră, fără oprire	.....
Întins pentru odihnă după-amiaza, când circumstanțele o permit	.....
Stat și conversat cu cineva	.....
Stat liniștit după un prânz fără consum de alcool	.....
Într-o mașină, în timpul unei opriri de câteva minute în trafic	.....
TOTAL	.....

Sursa: Din MW Johns: Sleep 14: 540, 1991

Cine este îndrumat la specialist pentru diagnostic

Oricine are probleme de somnolență care nu sunt ușor explicate și rectificate prin luarea în considerare a diagnosticului diferențial trebuie îndrumat la un specialist în tulburări de somn. Ghidul pe care autorii îl utilizează pentru pacienții cu tulburări ale somnului îi include atât pe cei cu scorul de somnolență Epworth > 11 (**Tabelul 23-2**), cât și pe cei cărora somnolența la muncă sau la volan le creează probleme. Scorul Epworth nu este o măsură perfectă pentru detectarea somnolenței, deoarece mulți din cei ale căror vieți sunt afectate de lupta frecventă împotriva somnolenței, dar care nu atipesc, vor primi un scor Epworth scăzut corect. Pacientul/a și partenera/ul sa/său oferă deseori scoruri divergente pentru somnolența pacientului și, în asemenea cazuri, trebuie folosit scorul mai mare.

Diagnostic

SAHSO necesită tratament de lungă durată și diagnosticul trebuie stabilit sau exclus cu certitudine. Acest lucru va fi punctat prin obținerea unui istoric adecvat al somnului de la pacient și de la partener, cu completarea chestionarului despre somn de ambele persoane, inclusiv scorul de somnolență Epworth (Tabelul 23-2). Examenul fizic trebuie să includă evaluarea obezității, a structurii maxilarelor, căilor respiratorii superioare, presiunii sangvine, și a posibilelor cauze predispozante, inclusiv hipotiroidismul și acromegalia (vezi anterior).

La cei cu manifestări clinice corespunzătoare, testul diagnostic trebuie să demonstreze pauze de respirație recurente în timpul somnului. Acesta poate fi polisomnografia completă cu înregistrarea multiplelor semnale respiratorii și neurofiziologice în timpul somnului. În creștere, în special în afara Statelor Unite, cele mai multe teste diagnostice sunt „studii limitate" – înregistrând patternurile nocturne respirator și de oxigenare fără înregistrare neurofiziologică. Asemenea abordări în mâinile experților produc rezultate bune la pacienți și sunt eficiente din punct de vedere al costurilor. Este sensibilă utilizarea unor asemenea studii limitate ale somnului ca teste diagnostice de primă linie și apoi se permite pacienților diagnosticați pozitiv să treacă la tratament. O abordare rezonabilă în prezent este ca pacienții cu somnolență supărătoare, dar studii limitate negative să efectueze polisomnografie pentru excluderea sau confirmarea SAHSO.

TRATAMENT Apneea de somn obstructivă

PE CINE TRATĂM? Există dovezi de la studiile controlate randomizate (SCR) că tratamentul îmbunătățește

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

simptomele, somnolența, șofatul, cogniția, dispoziția, calitatea vieții și presiunea sangvină la pacienții care au un scor Epworth >11, somnolență supărătoare la volan sau la lucru și >15 apnee + hipopnee pe ora de somn. Pentru cei cu grade similare de somnolență și 5-15 evenimente pe ora de somn, SCR indică ameliorarea simptomatologiei, inclusiv somnolența subiectivă, cu mai puține dovezi concludente care să indice câștiguri în cogniție și calitatea vieții. Nu există dovezi ale ameliorării presiunii sangvine în acest grup. Nu există dovezi solide că tratând pacienții fără somnolență li se îmbunătățește simptomatologia, funcționarea sau presiunea sangvină și, astfel, tratamentul nu poate fi susținut pentru acest grup numeros, deși acest lucru se poate schimba odată cu SCR ulterioare sau cu terapie mai puțin deranjantă.

CUM SE TRATEAZĂ? Tuturor pacienților diagnosticați cu SAHSO și partenerilor lor trebuie să li se explice afecțiunea și semnificația sa. Acest lucru trebuie însoțit de informații prezentate în scris și/sau de pe Internet și de discuții despre implicațiile asupra reglementărilor locale privind conducerea autovehiculelor. Trebuie discutate predispozițiile ce pot fi rectificate; acestea includ adeseori scăderea în greutate și reducerea consumului de alcool, ambele măsuri luate pentru reducerea greutății și deoarece alcoolul scade acut tonusul mușchilor dilatatori ai căilor aeriene superioare, predispunând astfel la obstrucția respirației. Medicația sedativă, care deteriorează de asemenea tonusul căilor aeriene, trebuie eliminată treptat cu atenție.

Presiunea pozitivă continuă a căilor aeriene (CPAP)

Terapia CPAP funcționează prin menținerea căilor respiratorii deschise în timpul somnului, de obicei cu o presiune de 5-20 mmHg. CPAP a demonstrat în studii controlate placebo că ameliorează respirația în timpul somnului, calitatea somnului, somnolența, presiunea sangvină, vigilența, cogniția și abilitățile de șofat, precum și dispoziția și calitatea vieții la pacienții cu SAHSO. În orice caz, aceasta este o terapie deranjantă și trebuie atenție în explicarea necesității tratamentului pentru pacienți și partenerii lor și susținere intensă cu telefoane și indicații on-line, precum și verificări regulate. Inițierea trebuie să includă găsirea celei mai potrivite măști din varietatea mai multor producători și încercarea sistemului pentru cel puțin 30 de minute în timpul zilei pentru a pregăti testul de noapte. Un studiu monitorizat peste noapte pentru CPAP este folosit la identificarea presiunii necesare de a menține permeabile căile respiratorii ale pacientului. Dezvoltarea dispozitivelor CPAP cu presiune variată s-a produs într-un studiu de laborator al CPAP neobligatoriu, dar tratamentul trebuie inițiat într-un mediu de suport. Ulterior, pacienții pot fi tratați cu dispozitive CPAP cu presiune fixă setată la presiunea determinată sau cu dispozitive inteligente CPAP de autoajustare. Principalul efect advers al CPAP este uscarea căilor respiratorii, care poate fi contracarată prin folosirea unui umidificator încălzit integral. Utilizarea CPAP este imperfectă, dar aproximativ 94% din pacienții cu SAHSO severă folosesc în continuare această terapie după 5 ani de monitorizare obiectivă.

Atele de repoziționare a mandibulei (ARM)

Denumite și dispozitive orale, ARM funcționează prin menținerea mandibulei și a limbii orientate înainte, lărgind astfel căile respiratorii faringiene. Studii controlate randomizate au arătat că ARM ameliorează respirația în timpul somnului, somnolența diurnă și presiunea sangvină la pacienții cu SAHSO. Având în vedere că există multe dispozitive cu design diferit, fără a li se cunoaște eficiența relativă, aceste rezultate nu pot fi generalizate la toate ARM. Rapoartele proprii despre folosirea dispozitivelor pe termen lung sugerează rate mari de abandon.

Intervenții chirurgicale Patru forme de intervenții chirurgicale au un rol în SAHSO, deși trebuie amintit că acești pacienți prezintă risc perioperator crescut. Chirurgia bariatrică poate fi curativă în obezitatea morbidă. Amigdalectomia poate fi foarte eficientă la copii, dar rareori la adulți. Traheostomia este curativă, dar rar folosită din cauza ratei de morbiditate asociate, dar nu trebuie omisă în cazurile severe. Chirurgia de avansare a maxilarului – în special osteotomia maxilo-mandibulară – este eficientă la pacienții cu retrognatism (poziționarea posterioară a mandibulei) și trebuie luată în calcul în special la pacienții tineri și slabi. Nu există dovezi solide că intervențiile chirurgicale faringiene, inclusiv uvulo-palato-faringoplastia (prin tehnici cu bisturiu, laser sau termice) ajută pacienții cu SAHSO.

Medicație Din nefericire, niciun medicament nu este util din punct de vedere clinic în prevenirea sau reducerea apneelor sau hipopneelor. O ameliorare marginală a somnolenței la pacienții care rămân somnolenți în ciuda CPAP poate fi produsă de modafinil, dar valoarea clinică este discutabilă și costul financiar este semnificativ.

VARIANTE DE TRATAMENT CPAP și ARM sunt terapiile cele mai folosite la nivel global și cu cele mai bune rezultate. Comparații directe din studiile clinice randomizate indică rezultate mai bune cu CPAP în ceea ce privește apneele și hipopneele, oxigenarea nocturnă, simptomele, calitatea vieții, dispoziția și vigilența. Aderența la CPAP este în general mai bună decât la ARM și există dovezi că CPAP ameliorează șofatul, în timp ce despre ARM nu există asemenea date. Astfel, CPAP este tratamentul actual de elecție. În orice caz, ARM reprezintă terapia de linia a doua bazată pe dovezi la pacienții cu eșecul CPAP. La pacienții tineri, slabi, trebuie luată în considerare și intervenția de avansare maxilo-mandibulară.

RESURSE SANITARE Pacienții cu SAHSO netratată reprezintă utilizatori importanți ai serviciilor medicale și șoferi periculoși; de asemenea, ei lucrează sub nivelul potențialului lor. Tratamentul SAHSO cu CPAP este eficient în ceea ce privește reducerea costurilor de asistență medicală a bolilor asociate și a accidentelor asociate.

APNEEA DE SOMN CENTRALĂ

Apneele de somn centrale (ASC) sunt pauze respiratorii cauzate de lipsa efortului respirator. Apar ocazional la indivizii normali, în particular la debutul somnului și în timpul somnul cu mișcări oculare rapide (REM) și cresc tranzitor după ascensiunea la altitudine. ASC recurentă este mult mai frecvent descoperită în prezența insuficienței cardiace sau a bolii neurologice, în special accident vascular cerebral. Sindromul de somn spontan central este rar și poate fi clasificat pe baza P_{CO_2} arteriale.

ASC hipercapnică apare împreună cu diminuarea stimulului ventilator în blestemul lui Ondine (hipoventilație centrală alveolară). Pacienții cu ASC normocapnică spontană au P_{CO_2} arterială normală sau scăzută la trezire, cu răspunsuri respiratorii prompte la hipercapnie. Această combinație determină un control ventilator instabil, cu subiecți respirând aproape de sau sub pragul lor apneic pentru P_{CO_2} în timpul somnului: această tendință apneică este compusă din cicluri de hiperventilație indusă de trezire, inducând mai departe hipocapnie.

MANIFESTĂRI CLINICE

Pacienții pot prezenta insomnie de menținere a somnului, care este relativ neobișnuită în SAHSO. Poate apărea somnolența diurnă.

INVESTIGAȚII

Multe apnee anterior etichetate de tip central din cauza absenței mișcărilor toraco-abdominale sunt de fapt obstructive, identificarea mișcării fiind dificilă, în special la persoanele obeze. ASC poate fi identificată cu certitudine doar dacă este înregistrată fie presiunea esofagiană, fie electromiograma mușchilor respiratori și indică absența în timpul evenimentelor.

TRATAMENT Apneea de somn centrală

Pacienții cu insuficiență cardiacă subiacentă trebuie să-și trateze problema corespunzător. CPAP poate îmbunătăți rezultatul, dar este dificil de inițiat și nu a demonstrat ameliorarea supraviețuirii. Pacienții cu ASC normocapnică spontană pot fi tratați cu acetazolamidă. La o minoritate de pacienți, CPAP este eficientă, probabil datorită faptului că la anumiți pacienți cu SAHSO, colapsul faringian inițiază inhibarea reflexă a respirației și acesta este prevenit prin CPAP. De asemenea, trebuie încercate administrarea de oxigen și ventilația nocturnă nazală cu presiune pozitivă.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 24

TRANSPLANTUL PULMONAR

Elbert P. Trulock

Transplantul pulmonar reprezintă o opțiune terapeutică pentru mulți pacienți cu boli pulmonare nemaligne în fază terminală și prelungește supraviețuirea și ameliorează calitatea vieții la pacienții selectați adecvat. Începând din 1985, la nivel mondial s-au înregistrat mai mult de 25 000 de proceduri și în ultimii ani au fost raportate ~2 200 de transplanturi anual.

INDICAȚII

Indicațiile extind gama bolilor pulmonare. Cele mai frecvente indicații în ultimii câțiva ani au fost: bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), ~30%; fibroza pulmonară idiopatică (FPI), ~30%; fibroza chistică (FC), ~15%; emfizemul cu deficit de α_1-antitripsină, ~30%; hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică (HAPI), ~2%. Alte boli s-au încadrat la indicațiile primare și retransplar a numărat ~4% din proceduri.

SELECTAREA PRIMITORILOR

Transplantul trebuie luat în considerare când au fost epuizate alte opțiuni terapeutice și când se așteaptă ca prognosticul pacientului să fie ameliorat ca o consecință a acestei proceduri. Rata supraviețuirii după transplant poate fi comparată cu indicii predictivi pentru boala pacientului, dar în evaluare trebuie integrată și evoluția clinică a fiecărui pacient. Mai mult, calitatea vieții reprezintă motivul primar pentru transplant pentru mulți pacienți și perspectiva supraviețuirii cu o calitate a vieții ameliorată este deseori atractivă, deși avantajul supraviețuirii în sine poate fi marginal.

Ghidurile de consens al bolilor specifice privind îndrumarea pacienților pentru evaluare și efectuarea transplanturilor sunt prezentate în **Tabelul 24-1** și sunt legate de manifestările clinice, psihologice, radiografice și histopatologice care influențează prognosticul respectivelor boli. Candidații pentru transplant pulmonar sunt supuși și unui screening atent pentru comorbidități care pot afecta negativ rezultatul. Afecțiuni precum hipertensiunea sistemică, diabetul zaharat, refluxul gastroesofagian și osteoporoza nu sunt neobișnuite, dar, dacă sunt necomplicate și gestionate adecvat, nu descalifică pacientul de la transplant. Limita superioară de vârstă este ~65-70 de ani în cele mai multe centre.

Excluderile standard includ infecția HIV, infecția hepatitică B sau C activă cronică, infecția pulmonară sau extrapulmonară necontrolată sau netratabilă, neoplazia netratată, fumatul activ, dependența de alcool sau droguri, decondiționarea fizică ireversibilă, neaderența cronică la asistența medicală, boli importante ale altor organe vitale (ex. cord, ficat, rinichi) și situații psihiatrice sau psiho-sociale care pot interfera substanțial cu managementul post-transplant. Alte probleme care pot compromite rezultatul constituie contraindicații relative. Anumite probleme tipice sunt insuficiența respiratorie dependentă de ventilație, proceduri chirurgicale toracice precedente, obezitatea și boala coronariană ischemică. Infecțiile cronice cu specii de *Pseudomonas* rezistente la antibiotice, specii de *Burkholderia*, specii de *Aspergillus* sau micobacterii netuberculoase reprezintă unica preocupare la anumiți pacienți cu fibroză chistică. Impactul potențial al acestor factori și al altora trebuie judecați în context clinic pentru determinarea oportunității individuale a unui candidat pentru transplant.

LISTA DE AȘTEPTARE ȘI ALOCAREA ORGANELOR

Politicile de alocare a organelor este influențată de factori medicali, etici, geografici și politici, cu variația sistemelor de la o țară la alta. Indiferent de sistem, potențialii primitorii sunt înscriși pe o listă de așteptare și trebuie să se potrivească la compatibilitatea grupei de sânge și, într-o oarecare măsură, la mărimea plămânului cu un donator acceptabil. Cei mai mulți plămâni sunt procurați de la donatori decedați după moartea cerebrală, dar doar ~15-17% din donatorii de organe aflați în moarte cerebrală oferă unul sau doi plămâni potriviți pentru transplant. Plămânii de la donatori după moarte cardiacă au fost utilizați într-o măsură limitată.

TABELUL 24-1

GHIDUL BOLILOR SPECIFICE PENTRU ÎNDRUMARE ȘI TRANSPLANT

Bronhopneumopatie obstructivă cronică

Îndrumare
- Index BODE > 5

Transplant
- Index BODE 7-10

sau
- oricare dintre următoarele criterii:
  - Spitalizare pentru exacerbări, cu Pa_{CO_2} > 50 mmHg
  - Hipertensiune pulmonară sau cord pulmonar în ciuda oxigenoterapiei
  - VEMS < 20%, cu D_{Pco} < 20% sau cu emfizem difuz

Fibroză chistică/Bronșiectazii

Îndrumare
- VEMS < 30% sau declin rapid al VEMS
- Spitalizare în UTI pentru exacerbări
- Creșterea frecvenței exacerbărilor
- Pneumotorax refractar sau recurent
- Hemoptizie recurentă necontrolată prin embolizare arterială bronșică

Transplant
- Insuficiență respiratorie dependentă de oxigen
- Hipercapnie
- Hipertensiune pulmonară

Fibroză pulmonară idiopatică

Îndrumare
- Dovezi patologice sau radiologice de PIO indiferent de capacitatea vitală

Transplant
- Dovezi patologice sau radiologice de PIO

și
- oricare din următoarele criterii:
  - D_{Pco} < 39 %
  - Diminuarea CVF ≥10% pe parcursul a 6 luni de urmărire
  - Scăderea Sp_{O_2} sub 88% în timpul testului de mers de 6 minute
  - Aspect de fagure de miere pe HRCT (scor de fibroză >2)

Hipertensiune arterială pulmonară idiopatică

Îndrumare
- Clasa funcțională NYHA III sau IV în ciuda terapiei
- Boală rapid progresivă

Transplant
- Terapie eșuată cu epoprostenol intravenos (sau un medicament echivalent)
- Clasa funcțională NYHA III sau IV persistentă sau terapie medicală maximală
- Testul de mers de 6 minute scăzut (< 350 m) sau în scădere
- Index cardiac < 2 L/min/m²
- Presiune atrială dreaptă > 15 mmHg

Abrevieri: BODE, index de masă corporală (B – *body*), obstrucția fluxului aerian (O), dispnee (D), capacitatea de efort (E); CVF, capacitatea vitală forțată; VEMS, volumul expirator maxim într-o secundă; D_{Pco}, capacitatea de difuziune pentru monoxidul de carbon; Pa_{CO_2}, presiunea parțială a dioxidului de carbon în sângele arterial; Sp_{O_2}, saturația oxigenului arterial prin puls-oximetrie; UTI; unitate de terapie intensivă; PIO, pneumonită interstițială obișnuită; HRCT, tomografie computerizată cu rezoluție mare; NYHA, New York Heart Association.
Sursa: Rezumată din Orens et al. For BODE index, BR Celli et al: N Engl J Med 350:1005, 2004.

Un algoritm prioritar pentru alocarea plămânilor donați a fost implementat în Statele Unite în 2005. Scorul de alocare a plămânilor care se bazează pe riscul de deces al pacientului de pe lista de așteptare și probabilitatea supraviețuirii după transplant determină prioritatea. Scorul poate varia de la zero la 100 și prioritatea transplantului este clasificată de la scorurile cele mai mari la cele mai mici. Atât boala pulmonară, cât și severitatea ei afectează scorul unui pacient; parametrii unui scor trebuie actualizați bianual, dar pot fi trimiși pentru calcularea unui nou scor oricând starea pacientului se modifică. Scorul median pentru toți candidații de pe lista de așteptare este de obicei 34-35, dar distribuția scorurilor tinde să fie mai mare în rândul pacienților cu FPI și FC decât printre cei cu BPOC și HAPI. Cu acest sistem de prioritate, timpul mediu de așteptare pentru transplant a scăzut la < 6 luni și numărul anual de decese de pe lista de așteptare a scăzut la ~50%. Indicația principală pentru transplant s-a schimbat, de asemenea, de la BPOC la FPI. Rata generală de supraviețuire în primii doi ani de la transplant nu s-a modificat substanțial cu acest sistem; în orice caz, primitorii cu scoruri pentru alocarea de plămân >60 au prezentat rate de supraviețuire mai mici în primii doi ani comparativ cu primitorii cu scoruri mai mici.

PROCEDURA DE TRANSPLANT

Transplantul bilateral este obligatoriu pentru FC și alte forme de bronșiectazii din cauză că riscul de infecție de contagiune de la plămânul remanent nativ exclude transplantul unui singur plămân. Transplantul cord-plămân este obligatoriu pentru sindromul Eisenmenger cu anomalii complexe care nu pot fi ușor reparate în conjuncție cu transplantul pulmonar și pentru boli pulmonare și cardiace concomitente în stadiu terminal. În orice caz, substituția cardiacă nu este necesară pentru cord pulmonar, deoarece funcția ventriculară dreaptă se va reface când postsarcina vasculară pulmonară este normalizată de transplantul pulmonar.

Transplantul pulmonar bilateral sau singular reprezintă o opțiune pentru alte boli, dacă nu există considerații speciale, dar transplanturile bilaterale au fost din ce în ce mai utilizate pentru cele mai multe indicații. Recent, în Statele Unite, ~ 65% din proceduri au fost bilaterale, iar în registrul internațional, ~55% din transplanturile pentru BPOC, ~50% pentru FPI și ~90% pentru HAPI au fost bilaterale.

Transplantul lobar de la donator viu are un rol limitat în transplantul pulmonar la adult. A fost realizat predominant la adolescenții sau adulții tineri cu FC și, de obicei, a fost rezervat pacienților care au probabilitate mică să supraviețuiască în așteptarea unui donator de organ decedat.

MANAGEMENTUL POSTTRANSPLANT

Terapia de inducție cu globuline antilimfocite sau antagoniști ai receptorilor de interleukină 2 este utilizată de ~50% din centre, iar tradițional este un regim imunosupresor de întreținere cu trei medicamente, care include un inhibitor de calcineurină (ciclosporină sau tacrolimus), un

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

antagonist al sintezei purinice (azatioprină sau un precursor de acid micofenolic) și prednison. Consecutiv, alte medicamente, precum sirolimus, pot fi substituite în regim din diverse motive. Profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci* este standard și profilaxia împotriva infecției cu citomegalovirus (CMV) și a infecției fungice este parte din multe protocoale. Dozele de ciclosporină, tacrolimus și sirolimus sunt ajustate prin monitorizarea nivelului lor sangvin. Toți acești agenți sunt metabolizați de sistemul citocromului P450 hepatic și interacțiunea cu medicamentele care afectează această cale poate altera semnificativ clearance-ul și nivelul sangvin al acestor medicamente.

Managementul de rutină se concentrează pe monitorizarea alogrefei, reglarea terapiei imunosupresoare și detectarea promptă a problemelor și complicațiilor. Sunt obișnuite contactul regulat cu un coordonator al asistentelor, un medic specialist care va supraveghea pacientul, radiografiile toracice, teste sangvine și spirometrice, iar bronhoscopiile periodice de supraveghere sunt incluse în anumite programe. Dacă recuperarea este necomplicată, funcția pulmonară se ameliorează rapid și apoi se stabilizează la 3-6 luni după transplant. Consecutiv, variația măsurătorilor spirometrice este mică și un declin susținut de ≥10-15% semnalează o potențială problemă importantă.

REZULTATE

Supraviețuirea

Registrele majore publică ratele supraviețuirii (**Tabelul 24-2**) și alte rezultate anual (*www.ishlt.org ; www.ustransplant.org*).

În registrul internațional, supraviețuirea medie pentru indicațiile principale este în intervalul a 4-6 ani; în orice caz, vârsta și procedura de transplant au un impact semnificativ asupra rezultatului. Pentru primitorii în vârstă de 18-59 de ani, supraviețuirea medie este de 5-6 ani, dar descrește la 4 ani pentru cei în vârstă de 60-65 de ani și la 3 ani pentru cei > 65 ani. Supraviețuirea peste 10 ani a fost semnificativ mai bună după transplantul bilateral decât după cel unilateral pentru BPOC, emfizemul cu deficit α_1-antitripsină, FPI și HAPI.

Principalele surse de mortalitate perioperatorie includ complicațiile tehnice ale operației, disfuncția primară a grefei și infecțiile. Rejecția acută și infecția cu CMV sunt probleme comune în primul an, dar niciuna nu este de obicei fatală. După primul an, rejecția cronică și infecțiile non-CMV cauzează majoritatea deceselor.

Funcția

Indiferent de boală, transplantul de succes restaurează impresionant funcția cardio-pulmonară. După transplantul bilateral, testele funcționale pulmonare sunt în mod tipic normale; după transplantul unilateral, o anomalie ușoară caracteristică a plămânului afectat remanent este încă prezentă. Testele formale de efort demonstrează de obicei anumite afectări ale ratei lucrului mecanic maximal și ale aportului maximal de oxigen, dar puțini primitori raportează vreo limitare a activităților cotidiene.

Calitatea vieții

Atât calitatea generală a vieții, cât și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate sunt ameliorate. Cu ajutorul profilurilor multidimensionale, îmbunătățirile se extind de-a lungul mai multor domenii și sunt susținute longitudinal.

TABELUL 24-2

SUPRAVIEȚUIREA PRIMITORILOR, DUPĂ DIAGNOSTICUL PRETRANSPLANT (1990- 2006)

		RATA DE SUPRAVIEȚUIRE, %				
DIAGNOSTIC	***n***	**3 LUNI**	**1 AN**	**3 ANI**	**5 ANI**	**10 ANI**
Bronhopneumopatie obstructivă cronică						
Bilateral	2444	93	85	69	57	31
Singular	5316	90	81	63	47	19
Emfizem cu deficit de α1-antitripsină						
Bilateral	956	88	79	67	58	36
Singular	969	87	77	61	51	28
Fibroză chistică	3275	90	82	66	56	39
Fibroză pulmonară idiopatică						
Bilateral	1290	81	72	59	48	28
Singular	2641	85	73	56	43	19
Hipertensiune arterială pulmonară idiopatică						
Bilateral	710	75	69	59	51	33
Singular	260	71	61	51	41	24
Sarcoidoză	506	83	70	56	51	31

Sursa: Date din *www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry*.

dacă nu se dezvoltă rejecție cronică sau alte complicații. Alte probleme care reduc calitatea vieții includ disfuncția renală și efectele adverse ale medicației.

Costuri

Costul transplantului depinde de sistemul de asistență medicală, alte politici de sănătate și factori economici care variază de la o țară la alta. În Statele Unite, în 2008, costul mediu al unui transplant pe o perioadă de 30 de zile înainte de transplant până la 180 de zile după realizarea transplantului a fost de 450 400 de dolari pentru transplantul pulmonar singular și 657 800 de dolari pentru transplantul pulmonar bilateral. Pentru transplantul bilateral, costul total include următoarele cheltuieli: toată îngrijirea pe parcursul a 30 de zile înainte de transplant, 20 700 de dolari; recoltarea organului donat, 96 500 de dolari; internarea în spital a persoanei cu transplant, 344 700 de dolari; plata specialiștilor pe durata internării transplantului, 59 300 de dolari; toată îngrijirea intraspitalicească și ambulatorie pe parcursul a 180 de zile după realizarea transplantului, 113 800 de dolari; toate medicamentele din ambulatoriu, inclusiv imunosupresoarele, de la externarea persoanei transplantate până la 180 de zile după internare, 22 800 de dolari.

Complicații

Transplantul pulmonar poate fi complicat de o varietate de probleme (**Tabelul 24-3**). În afara premedicației care este unică pentru transplant, efectele adverse și toxicitatea medicației imunosupresoare pot cauza probleme medicale noi sau pot agrava afecțiunile preexistente.

Disfuncția grefei

Disfuncția primară a grefei (DPG) este o leziune pulmonară acută ce reprezintă manifestarea unor multiple complicații potențiale asupra organului donat, inerente în procesul de transplant. Principalele caracteristici clinice sunt infiltratele pulmonare difuze și hipoxemia în decursul a 72 de ore de la transplant; oricum, manifestarea poate fi mimată de obstrucție venoasă pulmonară, rejecție hiperacută, edem pulmonar și pneumonie.

Severitatea este variabilă și s-a stabilit un sistem de gradare standardizat. Până la 50% din primitori pot prezenta anumite grade de DPG și ~10-20% au DPG severă. Tratamentul urmărește paradigma convențională de susținere în cazul leziunii pulmonare acute. Inhalarea de oxid nitric și oxigenarea prin membrană extracorporală au fost folosite în cazuri severe; retransplantul a fost, de asemenea, realizat, dar, în primele 30 de zile, pacientul are o rată mică de supraviețuire (~30% la 1 an). Cei mai mulți primitori cu DPG ușoară își revin, dar rata mortalității pentru DPG severă a fost de 40-60%. DPG este asociată și cu suportul ventilator postoperator mai îndelungat, internări prelungite în unități de terapie intensivă și în spital, costuri mai mari, rate de morbiditate în exces; DPG severă este probabil un factor de risc pentru dezvoltarea tardivă a rejecției cronice.

Complicațiile căilor respiratorii

Aprovizionarea cu sânge bronșic a plămânului donatorului este întreruptă în timpul recoltării. Revascularizația bronșică în timpul transplantului este tehnic fezabilă în anumite cazuri, dar nu este practicată pe scară largă. În

TABELUL 24-3

COMPLICAȚII MAJORE POTENȚIALE ALE TRANSPLANTULUI PULMONAR ȘI IMUNOSUPRESIEI

CATEGORIE	COMPLICAȚIE
Alogrefă	Disfuncția primară a grefei, dehiscența sau stenoza anastomozei, leziune ischemică a căilor respiratorii cu bronhostenoză sau bronholomalacie, rejecție, infecție, recurența bolii primare (sarcoidoză, limfangioleiomiomatoză, pneumonită interstițială cu celule gigante, panbronșiolită difuză, proteinoză alveolară pulmonară, histiocitoză cu celule Langerhans)
Toracică	Leziunea nervului frenic – disfuncție diafragmatică; leziunea nervului laringeu recurent – disfuncția corzilor vocale; leziunea ganglionului cervical – sindromul Horner, pneumotorax, revărsat pleural, chilotorax, empiem
Cardiovasculară	Embolie gazoasă intraoperator sau perioperator, pericardită postoperatorie, leziune/infarctizare miocardică perioperatorie, tromboembolism venos, disritmii supraventriculare, hipertensiune sistemică.
Gastrointestinală	Esofagită (în special *Candida*, herpes sau citomegalovirus [CMV]), gastropareză, reflux gastroesofagian, diaree (*Clostridium difficile*; medicație, în special micofenolat mofetil și sirolimus), colită (*C. difficile*; CMV)
Hepatobiliară	Hepatită (în special CMV sau medicamente), colecistită acalculoasă
Renală	Nefropatie determinată de inhibitorul de calcineurină, sindrom hemolitic-uremic (microangiopatie trombotică)
Neurologică	Tremor, convulsii, leucoencefalopatie posterioară reversibilă, cefalee
Musculoscheletală	Miopatie steroidiană, rabdomioliză (ciclosporină + tratament cu inhibitor de HMG-CoA reductază), osteoporoză, necroză avasculară
Metabolică	Obezitate, diabet zaharat, hiperlipidemie, hiperamoniemie idiopatică
Hematologică	Anemie, leucopenie, trombocitopenie, microangiopatie trombotică
Oncologică	Boală limfoproliferativă și limfom, cancere cutanate, alte malignități.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

consecință, după implantare, bronhia donatorului este dependentă de fluxul sangvin retrograd bronșic din circulația pulmonară și este vulnerabilă la ischemie.

Spectrul problemelor căilor respiratorii include necroza și dehiscența anastomozei, țesutul de granulație ocluziv, stenoza anastomotică sau bronșică și bronhomalacia. Incidența a fost în intervalul 7-18%, dar rata mortalității asociate a fost scăzută. Aceste probleme pot fi, de obicei, gestionate bronhoscopic cu tehnici precum debridare endoscopică simplă, fotorezecție laser, dilatație cu balon și stentare bronșică.

Rejecția

Rejecția (respingerea) este principala limitare a supraviețuirii mai bune pe termen mediu și lung. Este un răspuns imunologic la recunoașterea aloantigenică și atât cascadele mediate celular, cât și cele mediate de anticorpi (umoral) pot juca un rol. Respingerea celulară este efectuată de interacțiunile limfocitelor T cu aloantigenele donatorului, în principal în cadrul complexului major de histocompatibilitate (CMH), în timp ce respingerea umorală este condusă de anticorpii anti-aloantigenele CMH ale donatorului sau posibil la antigenele non-CMH ale celulelor epiteliale sau endoteliale.

Rejecția este deseori catalogată drept acută sau cronică, fără menționarea mecanismului. Rejecția acută este mediată celular și incidența sa este mai mare în primele 6-12 luni după transplant. În schimb, rejecția cronică apare în general mai târziu și la patogeneza sa pot contribui atât reacțiile fibroproliferative aloimune, cât și cele non-aloimune.

Respingerea celulară acută

Cu schemele imunosupresoare actuale, 25-40% din primitori au rejecție acută în primul an. Respingerea celulară acută (RCA) poate fi silențioasă clinic sau poate fi manifestă prin simptome sau semne nespecifice, care pot include tuse, febră joasă, dispnee, hipoxemie, raluri inspiratorii, infiltrate interstițiale și declinul funcției pulmonare; în orice caz, impresia clinică nu este fiabilă. Diagnosticul este confirmat prin biopsii transbronșice care prezintă infiltrate limfocitare caracteristice în jurul arteriolelor sau bronhiolelor și se utilizează o schemă morfopatologică standardizată pentru gradarea biopsiilor.

RCA minimală la o biopsie de supraveghere la un primitor stabil clinic este deseori lăsată netratată, dar cele de grad mai mare sunt în general tratate, indiferent de situația clinică. Tratamentul include de obicei o cură scurtă de corticoterapie în doze crescute și ajustarea regimului imunosupresor de întreținere. Cele mai multe episoade răspund acestei abordări; în orice caz, uneori este necesară o terapie mai intensivă pentru episoadele persistente sau recurente.

Rejecția cronică

Această complicație reprezintă principalul impediment al ameliorării ratelor de supraviețuire pe termen lung și este sursa unor rate de morbiditate substanțiale din cauza impactului asupra funcției pulmonare și calității vieții. Clinic, este caracterizată fiziologic prin limitarea fluxului aerian și morfopatologic prin bronșiolită obliterantă; procesul este denumit sindromul de bronșiolită obliterantă (SBO). Biopsiile transbronșice sunt relativ insensibile la detectarea bronșiolitei obliterante și confirmarea morfopatologică nu este necesară pentru diagnostic. Astfel, după ce au fost excluse alte cauze ale disfuncției grefei, diagnosticul de SBO este bazat în principal pe o scădere susținută (≥ 20 %) a VEMS (volumul expirator forțat într-o secundă), deși scăderi mici ale VEMS (≥ 10 %) sau ale debitului expirator forțat FEF_{25-75} % pot prevesti SBO. Criteriile spirometrice pentru diagnosticarea și stadializarea SBO au fost standardizate.

Prevalența SBO se apropie de 50% în 5 ani după transplant. RCA în antecedente este principalul factor de risc, dar au fost implicate și DPG, pneumonita cu CMV și alte infecții respiratorii virale comunitare și refluxul gastroesofagian. SBO se poate manifesta acut și imita bronșita infecțioasă sau ca un declin insidios al funcției pulmonare. Radiografia toracică este tipic nemodificată; tomografia computerizată poate indica perfuzie mozaicată, sechestrare de aer, opacități tip sticlă mată sau bronșiolectazii. Bronhoscopia este indicată pentru eliminarea altor procese, dar biopsiile transbronșice identifică bronșiolita obliterantă într-un număr mic de cazuri.

SBO este de obicei tratată cu imunosupresoare în cantități crescute, dar nu există un consens privind terapia. Strategiile includ modificări ale regimului medicației de întreținere, precum adăugarea de azitromicină, globulină antilimfocitară, fotoferază și iradierea totală limfoidă. Deși terapia poate stabiliza funcția pulmonară, rezultatele generale ale tratamentului au dezamăgit; supraviețuirea medie după debut a fost de 3-4 ani. Retransplantul este luat în considerare dacă circumstanțele clinice și alte comorbidități nu contraindică, dar supraviețuirea este inferioară celei cu transplant primar.

Rejecția umorală

Rolul rejecției mediate de anticorpi este încă în evoluție. Respingerea hiperacută este cauzată de anticorpii leucocitari umani (HLA) preformați ai primitorului, dar este minimizată de screeningul pretransplant al anticorpilor cuplat cu potrivirea virtuală sau directă cu orice donator potențial. Anticorpii specifici HLA contra donatorului se dezvoltă după transplant la până la 50% din primitori și prezența lor a fost asociată cu risc crescut de RCA și SBO și cu supraviețuire generală mai mică. În orice caz, mecanismele prin care acești anticorpi pot contribui la RCA sau SBO sau cum pot fi dăunători în alt mod nu au fost dezvăluite. Criteriile formale pentru respingerea mediată de anticorpi a fost definită pentru transplantul renal, dar puține cazuri de transplant pulmonar le-au îndeplinit. Cu toate acestea, episoadele de disfuncție acută de alogrefă pulmonară au fost atribuite ocazional direct leziunii mediate de

anticorpi. Dacă tratamentul este indicat, terapiile ce realizează depleția anticorpilor includ plasmafereză, imunoglobuline intravenos și rituximab.

Infecția

Alogrefa pulmonară este în special susceptibilă la infecție, care a fost una din principalele cauze de deces. Pe lângă supresia răspunsului imun de către medicația imunosupresoare, alte apărări normale sunt compromise; reflexul de tuse este diminuat și clearance-ul mucociliar este afectat în plămânul transplantat. Spectrul infecțiilor include atât patogeni oportuniști, cât și neoportuniști.

Bronșita sau pneumonia bacteriană pot apărea oricând, dar sunt foarte comune în perioada perioperatorie. Mai târziu, bronșitele apar frecvent la primitorii cu SBO, iar deseori este inculpat *Pseudomonas aeruginosa* sau *Stafilococcus aureus* meticilino-rezistent.

Infecția virală cu citomegalovirus este cea mai comună. Deși pot apărea gastroenterita, colita și hepatita, viremia CMV și pneumonia cu CMV sunt principalele afecțiuni. Cele mai multe episoade apar în primele 6 luni și tratamentul cu ganciclovir este eficient, dacă nu se dezvoltă rezistență. Alte virusuri dobândite comunitar, precum virusul gripal, paragripal și virusul sincițial respirator pot contribui la complicații respiratorii. Cea mai problematică infecție fungică este cauzată de speciile *Aspergillus*. Spectrul include colonizare pulmonară simplă, traheobronșită, aspergiloză pulmonară invazivă și aspergiloză diseminată, iar scenariul clinic dictează tratamentul.

Alte complicații

Alte posibile complicații sunt listate în Tabelul 24-3. Multe dintre acestea sunt legate de efectele secundare sau toxicitatea medicației imunosupresoare. Managementul acestor probleme medicale generale este ghidat prin practici standard, dar mediul complex al transplantului necesită colaborare apropiată și bună comunicare între furnizorii de servicii medicale.

Scanned with OKEN Scanner

SECȚIUNEA A III-A

ABORDAREA GENERALĂ A PACIENTULUI ÎN STARE CRITICĂ

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 25

ABORDAREA PACIENTULUI ÎN STARE CRITICĂ

John P. Kress ■ Jesse B. Hall

Îngrijirea pacienților în stare critică necesită o înțelegere aprofundată a fiziopatologiei și este centrată inițial pe resuscitarea pacienților cu deteriorare fiziologică extremă. Deseori, resuscitarea are un ritm rapid și are loc precoce, fără a cunoaște situația detaliată a problemelor de sănătate cronice ale pacienților. În timp ce are loc stabilizarea fiziologică, medicii specialiști de terapie intensivă încearcă să adune antecedentele medicale importante pentru a completa evaluarea în timp real a condițiilor fiziologice actuale ale pacienților. Sunt disponibile numeroase instrumente pentru a ajuta medicii de la terapie intensivă să realizeze o evaluare corectă a fiziopatologiei și gestionarea insuficienței de organ incipiente, oferind o fereastră de oportunitate pentru diagnosticul și tratamentul bolilor de fond la un pacient stabilizat. Într-adevăr, utilizarea unor intervenții invazive, precum ventilația mecanică și terapia de substituție renală, sunt des întâlnite în unitățile de terapie intensivă. Aprecierea riscurilor și beneficiilor unor astfel de intervenții agresive și de multe ori invazive este vitală pentru a asigura un rezultat optim al stării de sănătate a pacientului. Cu toate acestea, medicii de la terapie intensivă trebuie să recunoască atunci când șansele de recuperare ale pacienților sunt minime sau imposibile și să sfătuiască și să aline pacienții muribunzi și rudele apropiate. Specialiștii în terapie intensivă trebuie deseori să redirecționeze obiectivele de îngrijire, de la resuscitare și vindecare la alinare, atunci când rezoluția bolii de fond nu este posibilă.

EVALUAREA SEVERITĂȚII BOLII

Clasificarea bolii unui pacient pe grade de severitate apare frecvent în unitatea de terapie intensivă (UTI). În ultimele două decenii, numeroase sisteme de apreciere a severității unei boli au fost dezvoltate și acceptate. Deși ele au fost validate ca instrumente de evaluare a pacienților în stare critică, utilitatea acestora în estimarea rezultatelor fiecărui pacient nu este clară.

Sistemele de apreciere a severității bolii sunt importante pentru determinarea populației de pacienți grav bolnavi. Acest lucru permite o comparație eficientă a grupurilor de pacienți înscriși în studiile clinice. Pentru a se asigura că un beneficiu presupus al terapiei este real, cercetătorii trebuie să fie siguri că diferitele grupuri implicate în studiile clinice au grade de severitate a bolii similare. De asemenea, scorurile de severitate a bolilor sunt utile și în orientarea politicilor administrative ale spitalului. Alocarea de resurse, precum asistența medicală sau îngrijirea auxiliară, poate fi redirecționată de astfel de sisteme de evaluare. În timp, sistemul de apreciere a severității bolilor poate ajuta și la evaluarea calității serviciilor de sănătate din unitățile de terapie intensivă. Validările sistemului de evaluare se bazează pe premisa că vârsta înaintată, prezența afecțiunilor medicale cronice și abaterile severe progresive de la fiziologia normală sunt asociate cu rate crescute de mortalitate. Toate sistemele de evaluare a severității bolilor existente provin de la pacienții care au fost deja internați la UTI. Nu sunt disponibile sisteme de evaluare prestabilite care să-și propună să direcționeze clinicienii în luarea unei decizii în ceea ce privește criteriile de internare la UTI.

În prezent, cele mai utilizate sisteme de evaluare sunt sistemul APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* – evaluarea fiziologiei acute și a bolilor cronice) și sistemul SAPS (*Simplified Acute Physiology Score* – evaluarea simplificată a fiziologiei acute). Aceste sisteme au fost concepute să prevadă rezultatele în bolile grave și folosesc variabile comune ce includ vârsta, semnele vitale, aprecierea funcțiilor respiratorie, renală și neurologică și o evaluare a afecțiunilor medicale cronice.

SISTEMUL DE EVALUARE APACHE II

APACHE II este cel mai folosit sistem de evaluare a severității bolilor din America de Nord. Vârsta, tipul internării la UTI (după chirurgie programată vs. tratament

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 25-1

CALCULAREA APACHE II[a] (EVALUAREA FIZIOLOGIEI ACUTE ȘI A BOLILOR CRONICE)

Evaluarea fiziologiei acute

SCOR	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura rectală, °C	≥41	39,0-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	≤29,9
Tensiunea arterială medie, mmHg	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Frecvența cardiacă	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Frecvența respiratorie	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
pH-ul arterial	≥7,70	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Oxigenarea									
Dacă FiO_2 >0,5, se folosește (A-a)Do_2	≥500	350-499	200-349	<200					
Dacă FiO_2 ≤0,5, se folosește PaO_2					≥70	61-70		55-60	<55
Potasiu seric, meq/L	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum potassium, meq/L	≥7,0	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina serică, mg/dL	≥3,5	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrit	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Număr leucocite, 10^3/mL	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1

Evaluarea (scorul) Glasgow a comei[b,c]

DESCHIDEREA OCHILOR	VERBAL (NEINTUBAT)	VERBAL (INTUBAT)	ACTIVITATEA MOTORIE
4 – Spontan	5 – Orientat și vorbește	5 – Pare capabil să vorbească	6 – Comandă verbală
3 – Stimuli verbali	4 – Dezorientat și vorbește	3 – Capacitate discutabilă de a vorbi	5 – Localizează durerea
2 – Stimuli dureroși	3 – Cuvinte nepotrivite	1 – În general, nu răspunde	4 – Se retrage la durere
1 – Niciun răspuns	2 – Sunete neinteligibile		3 – Decorticat
	1 – Niciun răspuns		2 – Decerebrat
			1 – Niciun răspuns

Puncte atribuite vârstei și bolilor cronice ca parte a evaluării (scorului) APACHE II

VÂRSTA, ANI	SCOR
<45	0
45–54	2
55–64	3
65–74	5
≥75	6

BOLILE CRONICE (ISTORICUL AFECȚIUNILOR CRONICE)[d]	SCOR
Niciuna	0
Dacă pacientul este internat după o operație programată	2
Dacă pacientul este internat după o operație de urgență sau din alte motive în afară de operația programată	5

[a] Scorul APACHE II reprezintă suma evaluării (scorului) fiziologiei acute (semne vitale, oxigenare, valori de laborator), evaluarea (scorul) Glasgow a comei, vârsta și punctele sănătății cronice. Se folosesc cele mai proaste valori înregistrate pe parcursul primelor 24 de ore la UTI.
[b] Evaluarea (scorul) Glasgow a comei (GCS) = scorul deschiderii ochilor + scorul verbal (intubat sau neintubat) + scorul activității motorii.
[c] Pentru componenta GCS a scorului fiziologiei acute, se scade GCS din 15 pentru a obține punctele alocate.
[d] Afecțiuni medicale cronice: hepatice, ciroza cu hipertensiune portală sau encefalopatie; cardiovasculare, angina clasa IV (repaus total sau cu activități de îngrijire minime); pulmonare, hipoxemie sau hipercapnie cronică, policitemie, dependența ventilatorie; renală, dializă peritoneală cronică sau hemodializă; imune, gazdă imunocompromisă.
Prescurtări: (A-a)DO_2, gradientul alveolo-arterial al oxigenului.

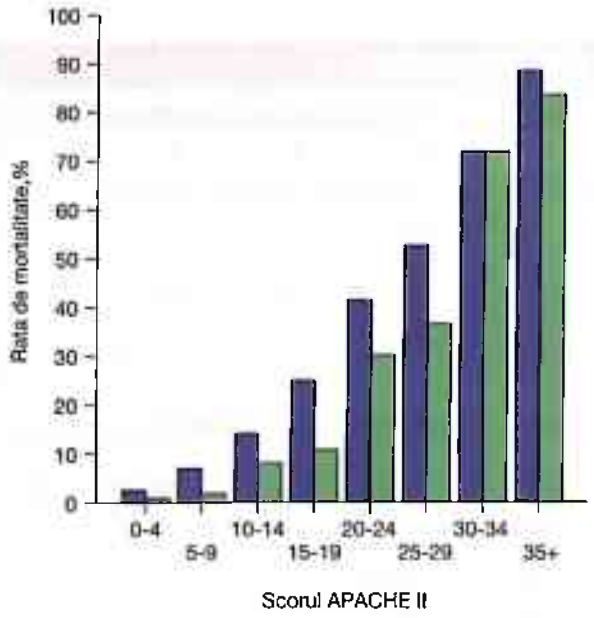


FIGURA 25-1
Curba de supraviețuire APACHE II. Albastru, neoperator; verde, postoperator.

nechirurgical sau după intervenție chirurgicală de urgență), evaluarea unei probleme de sănătate cronice și 12 variabile fiziologice (cele mai severe deviații de la normal ale fiecăreia în primele 24 de ore de la internarea în UTI) sunt utilizate pentru a obține o evaluare (un scor). Mortalitatea intraspitalicească prezisă derivă dintr-o formulă care ia în calcul evaluarea APACHE II, necesitatea unei operații de urgență și a unui diagnostic specific afecțiunii bine determinat (Tabelul 25-1). Relația dintre scorul APACHE II și mortalitate este ilustrată în Fig. 25-1. Au fost publicate versiunile mai noi ale sistemului de evaluare APACHE (APACHE III și APACHE IV). APACHE III este derivat dintr-o bază de date mai mare decât APACHE II și utilizează un protocol actualizat zilnic pentru a furniza modificarea zilnică a mortalității prezise. APACHE IV folosește un model statistic modificat de regresie logaritmică; este cea mai recent lansată versiune a acestui sistem de evaluare.

SISTEMUL DE EVALUARE SAPS

Scorul SAPS II, folosit mai frecvent în Europa, a derivat într-o manieră similară scorurilor APACHE. Acest scor nu este specific bolii, ci, mai degrabă, încorporează variabilele bolii subiacente (SIDA, cancer metastatic și neoplazie hematologică).

Sistemele de apreciere a severității bolilor nu pot fi utilizate pentru a prezice supraviețuirea la pacienți individuali. Prin urmare, folosirea acestor sisteme de evaluare pentru direcționarea terapiei și a deciziilor clinice nu poate fi recomandată în prezent. În schimb, aceste instrumente trebuie utilizate ca date importante pentru completarea luării deciziilor la patul pacientului.

ȘOCUL

(vezi și Cap. 27)

EVALUAREA INIȚIALĂ

Șocul este o afecțiune comună care necesită internarea la terapie intensivă sau care apare în timpul terapiei intensive. Șocul este definit prin prezența hipoperfuziei terminale a multiplelor organe. Semnele clinice includ scăderea presiunii arteriale medii (PAM), tahicardie, tahipnee, tegument și extremități reci, alterarea acută a statusului mental și oligurie. De obicei, deși nu întotdeauna, este prezentă hipotensiunea. Rezultatul final al hipoperfuziei multiple de organe este hipoxia tisulară, frecvent manifestată clinic prin acidoza lactică. Deoarece PAM este rezultatul debitului cardiac și a rezistenței vasculare sistemice (RVS), scăderea presiunii sangvine poate fi cauzată de reducerea debitului cardiac și/sau scăderea RVS. Prin urmare, evaluarea inițială a pacienților hipotensivi ar trebui să includă o evaluare a adecvării debitului cardiac; acest lucru ar trebui să facă parte din evaluarea inițială a pacientului de către clinician la patul bolnavului de îndată ce se întrevede șocul (Fig. 25-2). Dovada clinică a *diminuării* debitului cardiac

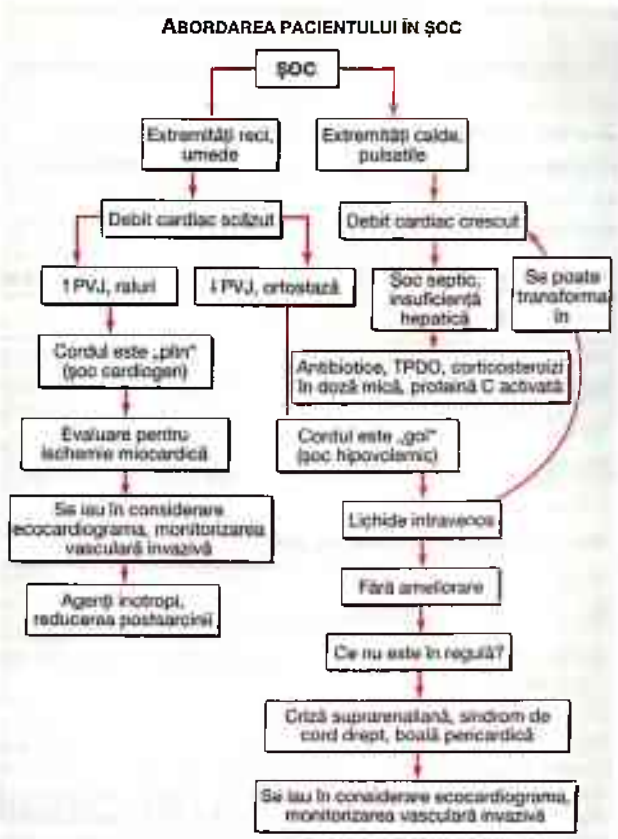


FIGURA 25-2
Abordarea pacientului în șoc. TPDO, terapie precoce direcționată pe obiective; PVJ, pulsul venos jugular.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

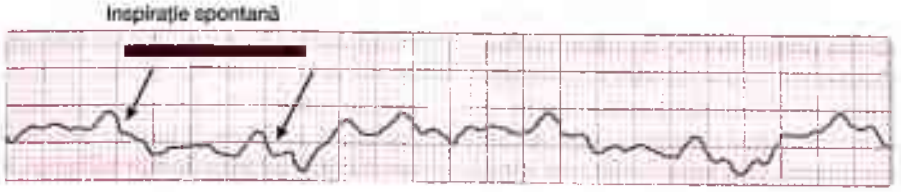


FIGURA 25-3
Presiunea atrială dreaptă se modifică în timpul respirației spontane a unui pacient cu șoc al cărui debit cardiac va crește ca răspuns la administrarea intravenoasă de lichide. Presiunea atrială dreaptă scade de la 7 mmHg la 4 mmHg. Linia orizontală marchează timpul inspirației spontane.

include o presiune a pulsului redusă – marker care se corelează cu volumul-bătaie (sistolic) – și extremități reci cu reumplere capilară întârziată. Semnele de debit cardiac *crescut* includ presiunea pulsului mărită (în special cu reducerea presiunii diastolice), extremități calde, cu puls săltăreț și reumplere capilară rapidă. Dacă un pacient hipotensiv are semne clinice de debit cardiac crescut, medicul poate deduce că presiunea sangvină scăzută este rezultatul RVS scăzute.

La pacienții hipotensivi cu semne de debit cardiac scăzut, este adecvată evaluarea statusului volumelor intravascular și cardiac. Un pacient hipotensiv cu statusul volumului intravascular scăzut poate avea un istoric ce sugerează hemoragie sau alte pierderi de volum (ex. vomă, diaree, poliurie). Presiunea venoasă jugulară (PVJ) poate fi redusă la un astfel de pacient, deși modificarea presiunii atriale drepte în funcție de respirația spontană este un predictor mai bun al responsivității lichidului (Fig. 25-3). Pacienții cu șoc responsiv la lichide (hipovolemic) manifestă și modificări mari ale presiunii pulsului în funcție de respirație în timpul ventilației mecanice cu presiune pozitivă (Fig. 25-4). Un pacient hipotensiv cu volum intravascular crescut și disfuncție cardiacă poate avea la examinare galopuri S_3 și/sau S_4, PVJ crescută, edeme periferice și raluri la auscultația pulmonară. Radiografia toracică poate arăta cardiomegalie, mărirea pediculului vascular, linii Kerley B și edem pulmonar. Pot fi observate durerea toracică și modificările electrocardiografice concordante cu ischemia (Cap. 30).

La pacienții hipotensivi cu semne clinice de creștere a debitului cardiac se recomandă investigarea cauzelor scăderii RVS. Cea mai frecventă cauză a hipotensiunii cu debit cardiac crescut este septicemia (Cap. 28). Alte cauze ale hipotensiunii cu debit cardiac crescut includ insuficiența hepatică, pancreatita severă, arsuri și alte traumatisme care determină sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS), anafilaxia, tireotoxicoza și șunturile periferice arterio-venoase.

În concluzie, cele mai comune categorii de șoc sunt: hipovolemic, cardiogen și debit cardiac crescut cu scăderea RVS (hipotensiune cu debit mare). Cu siguranță, aceste categorii se pot întrepătrunde și apărea simultan (ex. șocul hipovolemic și septic).

Evaluarea inițială a pacientului în șoc, așa cum a fost descrisă mai sus, ar trebui să dureze doar câteva minute. Este important ca resuscitarea să fie agresivă și instituită imediat, pe baza evaluării inițiale, în special deoarece resuscitarea precoce a șocului septic și cardiogen poate ameliora șansele de supraviețuire (vezi mai jos). Dacă evaluarea inițială la patul bolnavului conduce la date echivoce sau confuze, pot fi utile mai multe evaluări obiective, precum ecocardiografie și/sau monitorizare vasculară invazivă. Scopul resuscitării imediate este de a restabili perfuzia tisulară adecvată, pentru a preveni sau minimiza insuficiența terminală a organelor.

VENTILAȚIA ASISTATĂ MECANIC

(Vezi și Cap. 26) Pe durata resuscitării imediate a pacienților în șoc ar trebui urmărite principiile susținerii avansate a funcțiilor vitale (ACLS – *Advanced Cardiac Life Support*). Deoarece pacienții în șoc ar putea avea căile

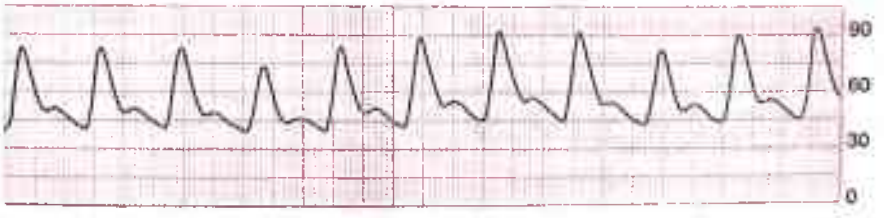


FIGURA 25-4
Presiunea pulsului se modifică în timpul ventilației mecanice la un pacient cu șoc al cărui debit cardiac va crește ca răspuns la administrarea intravenoasă de lichide. Presiunea pulsului (tensiunea arterială sistolică minus diastolică) se modifică în timpul ventilației mecanice la un pacient cu șoc septic.

respiratorii obstruate sau nu le pot proteja, evaluarea precoce a căilor respiratorii este obligatorie în timpul resuscitării din șoc. Deseori sunt necesare intubarea imediată și ventilația mecanică. Motivele instituirii intubației endotraheale și ventilației mecanice sunt insuficiența respiratorie hipoxemică acută și insuficiența ventilatorie, care însoțesc frecvent șocul. Insuficiența respiratorie hipoxemică acută poate apărea la pacienții cu șoc cardiogen și edem pulmonar (Cap. 30), precum și la cei în șoc septic cu pneumonie sau sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (Cap. 28 și 29). Insuficiența ventilatorie apare deseori ca rezultat al unei supraîncărcări a sistemului respirator. Această supraîncărcare se poate manifesta sub formă de acidoză metabolică acută (adesea acidoză lactică) sau de complianță pulmonară scăzută (plămâni „rigizi"), ca rezultat al edemului pulmonar. Perfuzia inadecvată a mușchilor respiratori în cazul șocului poate constitui un alt motiv pentru intubare și ventilație mecanică imediată. În mod normal, mușchii respiratori primesc un procentaj foarte mic din debitul cardiac. Cu toate acestea, la pacienții în șoc cu detresă respiratorie din cauzele amintite mai sus, procentajul debitului cardiac repartizat mușchilor respiratori poate crește de zece ori sau mai mult. Producția de acid lactic produsă în urma activității ineficiente a mușchilor respiratori prezintă o încărcare ventilatorie suplimentară.

Ventilația mecanică poate ușura pacientul de efortul de a respira și permite redistribuirea debitului cardiac limitat către alte organe vitale, uneori cu ameliorarea acidozei lactice. Pacienții prezintă semne de detresă respiratorie, cu un număr de semne clinice, precum incapacitatea de a duce propozițiile până la capăt, utilizarea mușchilor respiratori accesori, activitatea paradoxală a mușchilor abdominali, tahipnee extremă (>40 respirații pe minut) și scăderea frecvenței respiratorii, în ciuda creșterii stimulului respirator. Când pacienții în șoc sunt tratați cu ventilație mecanică, scopul major al setărilor ventilatorului este de a asigura în totalitate sau majoritar lucrul mecanic respirator, facilitând o activitate musculară minimă. Odată cu instituirea ventilației mecanice pentru șoc, sunt întâlnite frecvent scăderi ulterioare ale PAM; cauzele includ: încetinirea întoarcerii venoase din cauza ventilației cu presiune pozitivă, reducerea secreției de catecolamine endogene odată ce este redus stresul asociat cu insuficiența respiratorie și acțiunea medicamentelor folosite pentru a facilita intubația endotraheală (ex. barbiturice, benzodiazepine, opioide) – toate pot conduce la hipotensiune. Astfel, hipotensiunea ar trebui anticipată după intubația endotraheală și ventilația cu presiune pozitivă. Mulți din acești pacienți au o componentă de hipovolemie care poate reacționa la administrarea *i.v.* de lichide. Fig. 25-2 rezumă diagnosticul și tratamentul diferitelor tipuri de șoc. Pentru detalii suplimentare ale fiecărei forme de șoc în parte, vezi Cap. 27, 28 și 30.

INSUFICIENȚA RESPIRATORIE

Insuficiența respiratorie este una dintre cele mai frecvente cauze de internare a pacienților în unitățile de terapie intensivă. În anumite UTI, ≥75% din pacienți necesită ventilație mecanică pe durata internării. Insuficiența respiratorie se poate clasifica din punct de vedere mecanic, pe baza tulburărilor fiziopatologice ale funcției respiratorii. Așadar, se pot descrie patru tipuri diferite de insuficiență respiratorie, pe baza acestor tulburări fiziopatologice.

Tipul I, insuficiența respiratorie acută hipoxemică

Aceasta apare când alveolele sunt inundate și rezultă subsecvent fiziologia șuntului intrapulmonar. Inundarea alveolelor poate fi o consecință a edemului pulmonar, pneumoniei sau hemoragiei alveolare. Edemul pulmonar poate fi caracterizat ca apărând din cauza presiunilor microvasculare pulmonare crescute, cum se observă în insuficiența cardiacă și în suprasarcina intravasculară de volum sau ARDS („edem pulmonar cu presiune scăzută", Cap. 29) și reprezintă un grad extrem de leziune pulmonară. Acest sindrom este definit prin edem difuz bilateral al spațiilor aeriene, observat pe radiografia toracică, prin absență a hipertensiunii atriale stângi și prin fiziologie de șunt (fig. 25-5) în situațiile clinice în care acest sindrom se știe că apare, precum sepsis, aspirație gastrică, pneumonie, iminență de înec, transfuzii sangvine multiple și pancreatită. Rata de mortalitate a pacienților cu ARDS a fost cândva foarte ridicată (50–70%), dar modificările recente în strategia managementului ventilator au dus la raportări ale ratei de mortalitate mai apropiate de 30% (vezi mai jos).

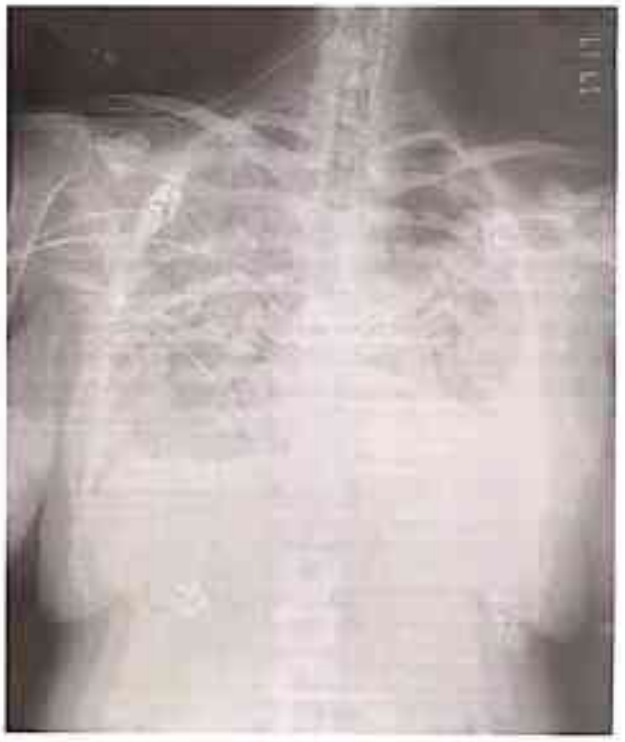


FIGURA 25-5
Radiografia toracică a unui pacient cu ARDS. ARDS, sindrom de detresă respiratorie acută.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

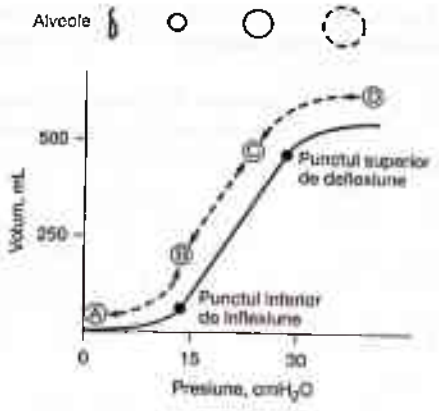


FIGURA 25-6
Relația presiune-volum a plămânilor la un pacient cu ARDS. La punctul de înflexiune inferior, alveolele colabate încep să se deschidă, iar complianța pulmonară se modifică. La punctul de deflexiune superior, alveolele devin supradestinse. Forma și dimensiunea alveolelor sunt ilustrate deasupra. ARDS, sindrom de detresă respiratorie acută.

Timp de mulți ani, clinicienii au suspectat că ventilația mecanică a pacienților cu leziune pulmonară acută și ARDS poate accentua leziunile pulmonare. Colapsul și redeschiderea alveolelor, ciclic, pot fi parțial responsabile pentru aceste leziuni. După cum arată și **Fig. 25-6**, relația presiune-volum a plămânului în ARDS nu este liniară. Alveolele se pot colaba la volume pulmonare foarte scăzute. Studiile pe animale au arătat că întinderea și supradistensia alveolelor lezate în timpul ventilației mecanice pot leza mai departe plămânul. Interesul pentru această supradistensie, numită și „volutraumatism indus de ventilator", a dus la un studiu prospectiv, randomizat, multicentric, în care se compară strategiile de ventilație tradiționale, pentru leziuni acute pulmonare și ARDS (volum curent crescut – 12 mL/kg la greutatea corporală ideală), la un volum curent scăzut (6 mL/kg la greutatea corporală ideală). Acest studiu a arătat o scădere dramatică a mortalității în grupul celor cu volum curent scăzut (volum curent crescut – 39,8% rata mortalității versus volum curent scăzut – 31% rata mortalității) și a confirmat că managementul ventilator poate afecta rezultatele la acești pacienți. În plus, strategia managementului „conservator al lichidelor" (menținerea unei presiuni venoase centrale [PVC] sau a unei presiuni capilare pulmonare blocate [PCPB] relativ scăzute) este asociată cu necesitatea ventilației mecanice timp de mai puține zile comparativ cu strategia managementului „liberal al lichidelor" (menținerea unei PVC sau PCPB relativ crescute) în leziunile pulmonare acute și ARDS.

Insuficiența respiratorie de tip II

Acest tip de insuficiență respiratorie apare ca rezultat al hipoventilației alveolare și conduce la incapacitatea eliminării eficiente a dioxidului de carbon. Mecanismele de apariție sunt clasificate în afectarea centrului respirator din sistemul nervos central (SNC), afectarea forței cu insuficiența funcției neuromusculare din sistemul respirator și creșterea încărcărilor sistemului respirator. Cauzele scăderii stimulului respirator din SNC includ supradoze de droguri, leziuni ale trunchiului cerebral, tulburări respiratorii în timpul somnului și hipotiroidism. Scăderea forței poate fi cauzată de afectarea transmiterii neuromusculare (ex. miastenia gravis, sindromul Guillain-Barré, scleroza amiotrofică laterală, leziunea nervului frenic) sau de slăbiciunea mușchilor respiratori (ex. miopatie, dezechilibre electrolitice, oboseală).

Sarcina generală a sistemului respirator poate fi subclasificată în sarcini rezistive crescute (ex. bronhospasm), sarcini cauzate de reducerea complianței pulmonare (ex. edem alveolar, atelectazie, presiune intrinsecă teleexpiratorie pozitivă [autoPEEP] – vezi mai târziu), sarcini cauzate de reducerea complianței peretelui toracic (ex. pneumotorax, pleurezie, distensie abdominală) și sarcini cauzate de necesitățile creșterii debitului ventilator (ex. embol pulmonar cu creșterea fracției spațiului mort, sepsis).

Fazele principale ale terapiei pentru insuficiența respiratorie de tip II sunt constituite din tratamente țintite pe reversia cauzelor de fond ale insuficienței ventilatorii. Ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă, utilizând un ventilator mecanic cu mască facială etanșă sau nazală, care evită intubația endotraheală, poate stabiliza adesea acești pacienți. Această abordare s-a demonstrat a fi benefică în tratamentul pacienților cu exacerbare a bronhopneumopatiei obstructive cronice. Ventilația noninvazivă a fost testată mai puțin în alte tipuri de insuficiență respiratorie de tip II, cu toate acestea, poate fi încercată în absența contraindicațiilor (ex. instabilitate hemodinamică, imposibilitatea protecției căilor respiratorii, stop respirator).

Insuficiența respiratorie de tip III

Această formă de insuficiență respiratorie apare ca rezultat al atelectaziei pulmonare. Deoarece atelectazia apare atât de des în perioada perioperatorie, aceasta se mai numește și insuficiență respiratorie perioperatorie. După anestezia generală, scăderea capacității funcționale reziduale duce la colapsul unităților pulmonare dependente. Astfel de atelectazii pot fi tratate prin schimbări frecvente ale poziției, fizioterapie toracică, poziționare verticală și controlul agresiv al durerii cauzate de incizie și/sau al celei abdominale. Ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă poate fi, de asemenea, folosită pentru a anula atelectazia regională.

Insuficiența respiratorie de tip IV

Această formă de insuficiență respiratorie rezultă în urma hipoperfuziei mușchilor respiratori la pacienții în șoc. În mod normal, mușchii respiratori consumă < 5% din debitul cardiac total și cantitatea de O_2 furnizată. Pacienții în șoc experimentează adesea insuficiență respiratorie cauzată de edem pulmonar (ex. pacienții în șoc cardiogen), acidoză

lactică și anemie. În acest caz, până la 40% din debitul cardiac poate fi distribuit mușchilor respiratori. Intubația și ventilația mecanică pot facilita redistribuirea debitului cardiac dinspre mușchii respiratori înapoi spre organele vitale, în timp ce este tratat șocul.

ÎNGRIJIREA PACIENTULUI VENTILAT MECANIC

(Vezi și Cap. 26) Întrucât o înțelegere aprofundată a fiziopatologiei insuficienței respiratorii este esențială pentru a optimiza îngrijirea pacientului, recunoașterea momentului când acesta este pregătit pentru a fi scos de pe ventilația mecanică este la fel de importantă. Mai multe studii au arătat că, dacă pacienții sunt supuși zilnic testelor de respirație spontană, se pot identifica cei care sunt pregătiți pentru extubare. Astfel, toți pacienții intubați și ventilați mecanic ar trebui să facă un test de screening zilnic al funcției respiratorii. Dacă oxigenarea este stabilă (Pa_{O_2}/Fi_{O_2} > 200 și PEEP ≤ 5cm H_2O), tusea și reflexele căilor respiratorii sunt intacte și dacă nu sunt administrați agenți vasopresori sau sedative, pacientul a trecut testul screening și ar trebui să urmeze un test de respirație spontană. Acest studiu constă într-o perioadă de probă în care se respiră prin tubul endotraheal fără suport ventilator (pot fi utilizate atât presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii [CPAP] de 5cm H_2O, cât și sistemul de respirație deschis cu piesa în T) timp de 30-120 minute. Studiul respirației spontane este declarat eșuat și oprit dacă apare *oricare* dintre următoarele cazuri: (1) frecvența respiratorie > 35/minut timp de peste 5 minute, (2) saturația în O_2 < 90%, (3) frecvența cardiacă > 140/minut sau scăderea/creșterea ei cu 20% față de normal, (4) tensiunea sistolică < 90 mmHg sau > 180 mmHg, (5) anxietate sau diaforeză crescute. Dacă la sfârșitul studiului de respirație spontană raportul dintre frecvența respiratorie și volumul curent exprimat în litri (f/V_C) este < 105, pacientul poate fi extubat. Astfel de abordări ale pacientului bazate pe protocoale pot avea un impact mare asupra duratei ventilației mecanice și a perioadei petrecute la terapie intensivă. În ciuda abordării atente a eliberării de ventilația mecanică, până la 10% din pacienți vor dezvolta o jenă respiratorie după extubare și pot necesita reluarea ventilației mecanice. Mulți dintre acești pacienți vor necesita reintubarea. Utilizarea ventilației noninvazive la pacienții cu eșec al extubării poate fi asociată cu rezultate proaste comparativ cu reintubarea imediată.

Pacienții ventilați mecanic necesită frecvent sedative și analgezice. Majoritatea pacienților, după ventilația mecanică, au dureri care pot fi provocate de prezența sondei endotraheale și de aspirația endotraheală. Prin urmare, este foarte important să se acorde o atenție imediată controlului durerii. Opioidele sunt terapia de elecție pentru controlul durerii la pacienții ventilați mecanic. După ce s-a asigurat un tratament adecvat al durerii, indicațiile suplimentare pentru sedarea pacienților ventilați mecanic includ: anxioliza, tratamentul dispneei subiective, al psihozei, facilitarea îngrijirii medicale, reducerea hiperactivității autonome, care poate precipita ischemia miocardică, și reducerea consumului total de O_2 (VO_2).

Agenții blocanți neuromusculari sunt necesari ocazional pentru a facilita ventilația mecanică a pacienților cu dissincronism profund cu ventilatorul, în ciuda sedării optime. Utilizarea agenților de blocare neuromusculară poate da oboseală prelungită – o miopatie cunoscută ca sindromul postparalitic. Din această cauză, acești agenți sunt folosiți, de obicei, ca ultimă opțiune atunci când o sedare agresivă nu reușește să realizeze sincronizarea pacientului cu ventilatorul. Deoarece agenții de blocare neuromusculară pot da paralizie farmacologică fără alterarea statusului mental, amnezia indusă de sedative este obligatorie atunci când sunt administrați acești agenți.

Amnezia poate fi obținută fiabil cu benzodiazepine, ca lorazepam și midazolam, precum și cu agentul anestezic i.v. propofol. În afară de cazul paraliziei farmacologice, mai sunt câteva informații care susțin ideea că amnezia este obligatorie la toți pacienții ce necesită intubare și ventilație mecanică. Deoarece mulți din pacienții în stare critică au insuficiență hepatică și renală, la aceștia sedativele și opioidele se pot acumula când sunt administrate pe perioade îndelungate. S-a demonstrat că abordarea bazată pe protocoale de sedare a pacienților ventilați mecanic cu întreruperea zilnică a perfuziilor sedative împreună cu teste de respirație spontană zilnică previne acumularea excesivă a medicamentelor și scurtează perioada de ventilație mecanică și durata de internare la terapie intensivă.

INSUFICIENȚA MULTIPLĂ DE ORGANE

Sindromul de insuficiență multiplă de organe este o problemă comună asociată cu boala severă. Acest sindrom este definit de prezența simultană a disfuncției fiziologice și/sau insuficienței a două sau mai multe organe. De obicei, apare în cazuri de sepsis sever, șoc de orice fel, afecțiuni inflamatorii severe precum pancreatita și traumatismele. Faptul că insuficiența multiplă de organe apare mai des la terapie intensivă este o dovadă a abilității medicilor de a stabiliza și asista insuficiența unui singur organ. Abilitatea de a asista agresiv insuficiența de organ (ex. ventilația mecanică pentru insuficiența respiratorie, terapia de substituție renală pentru insuficiența renală acută) a influențat foarte mult ratele mortalității precoce în bolile severe. În consecință, este neobișnuit pentru pacienții grav bolnavi să decedeze în stadiile incipiente ale resuscitării. În schimb, mulți sucombă prin boală critică mai târziu în cursul internării lor la terapie intensivă, după ce problema inițială pentru care s-au prezentat a fost stabilizată.

Deși există o dezbatere cu privire la definițiile exacte ale insuficienței de organ, se aplică mai multe principii generale care guvernează sindromul de insuficiență multiplă de organe. În primul rând, insuficiența de organ, indiferent de definiție, trebuie să persiste mai mult de 24 de

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ore. În al doilea rând, riscul de mortalitate crește pe măsură ce pacienții acumulează insuficiențe adiționale. În al treilea rând, prognoza este înrăutățită de durata crescută a insuficienței de organ. Aceste observații rămân adevărate în cazul diverselor unități de terapie intensivă (ex. medicală versus chirurgicală). SIRS este o bază comună pentru insuficiența sistemică multiplă de organe. Cu toate că infecția este o cauză frecventă a SIRS, mecanismele de declanșare „sterile", precum pancreatita, traumatismele și arsurile, sunt adesea invocate pentru explicarea insuficienței multiple de organe.

MONITORIZAREA ÎN UNITATEA DE TERAPIE INTENSIVĂ

Deoarece insuficiența respiratorie și circulatorie apare des la pacienții grav bolnavi, monitorizarea sistemelor respirator și cardiovascular este întreprinsă frecvent în unitățile de terapie intensivă. Evaluarea schimbului de gaze respiratorii este obișnuită în afecțiunile critice. Standardul de aur rămâne gazometria arterială, în care pH-ul, presiunile parțiale a O_2 și a CO_2 și saturația în O_2 sunt măsurate direct. Prin gazometria arterială, cele două funcții principale ale plămânilor – oxigenarea sângelui arterial și eliminarea CO_2 – pot fi evaluate direct. Este important faptul că pH-ul sangvin, care are un efect important asupra centrului respirator, poate fi evaluat doar pe probe de sânge arterial. Cu toate că recoltarea sângelui arterial este sigură în general, poate fi dureroasă și nu poate asigura o informație continuă de rutină pentru clinicieni. Din perspectiva acestor limitări, în cazurile din terapie intensivă este utilizată adesea monitorizarea neinvazivă a funcției respiratorii.

PULS-OXIMETRIA

Aceasta este cel mai des utilizată monitorizare neinvazivă a funcției respiratorii. Tehnica se bazează pe diferențele dintre proprietățile de absorbție ale hemoglobinei oxigenate și dezoxigenate. La lungimi de undă de 660 nm, oxihemoglobina reflectă lumina mai bine decât dezoxihemoglobina, în timp ce reversul este valabil în spectrul infraroșu (940 nm). Un puls-oximetru trece ambele lungimi de undă ale luminii printr-o unitate perfuzată, cum ar fi un deget, și este înregistrată intensitatea relativă a transmisiei luminii la aceste două lungimi de undă. Acest lucru permite derivarea procentului relativ de oxihemoglobină. Întrucât pulsațiile arteriale produc modificări fazice ale intensității luminii transmise, puls-oximetrul este proiectat să detecteze doar lumina cu intensitate alternativă. Acest lucru permite distincția dintre saturațiile în O_2 ale sângelui arterial și celui venos.

Mecanica sistemului respirator

Aceasta poate fi măsurată la pacienți în timpul ventilației mecanice (Cap. 26). Când sunt utilizate modalitățile de ventilație mecanică cu volum controlat, presiunile corespunzătoare ale căilor respiratorii pot fi măsurate ușor, presupunând că pacientul este pasiv. Presiunea de vârf a căilor respiratorii este determinată de două variabile: rezistența căilor respiratorii și complianța sistemului respirator. La finalul inspirației, fluxul inspirator poate fi oprit tranzitoriu. Această pauză la sfârșitul inspirației (*presiunea de platou*) este o determinare statică, influențată doar de complianța sistemului respirator, nu de rezistența căilor respiratorii. Așadar, în timpul ventilației cu volum controlat, diferența dintre presiunile căilor respiratorii – de vârf (rezistența căilor respiratorii + complianța sistemului respirator) și de platou (doar complianța sistemului respirator) – oferă o evaluare cantitativă a rezistenței căilor respiratorii. Astfel, în timpul ventilației cu volum controlat, pacienții cu rezistența căilor respiratorii crescută au frecvent presiunea de vârf a căilor respiratorii crescută, precum și gradienți anormal de crescuți între presiunile de vârf și de platou ale căilor respiratorii (de obicei > 15 cmH_2O). Complianța sistemului respirator este definită de modificarea presiunii sistemului respirator pe unitate de schimb exprimată în volum.

Sistemul respirator mai poate fi împărțit în două componente: plămânii și peretele toracic. În mod normal, complianța sistemului respirator este ≈100 mL per cmH_2O. Procesele fiziopatologice precum revărsatul pleural, pneumotoraxul și creșterea circumferinței abdominale prin ascită, reduc complianța peretelui toracic. Complianța pulmonară poate fi redusă de pneumonie, edem pulmonar de orice cauză sau autoPEEP. Astfel, pacienții cu o complianță anormală a sistemului respirator (plămâni și/sau perete toracic) au de obicei presiunile de vârf *și* de platou ale căilor

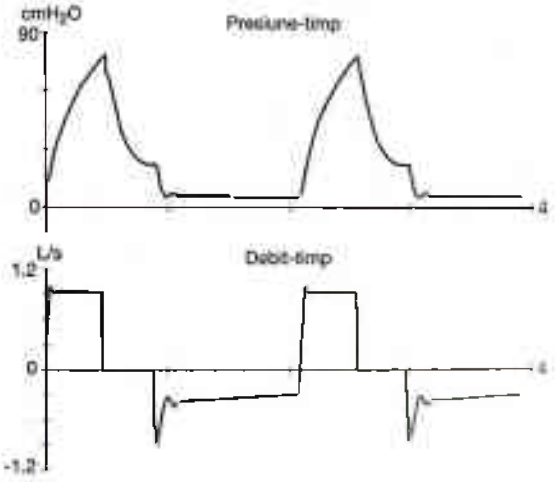


FIGURA 25-7
Rezistența crescută a căilor aeriene ca urmare a autoPEEP. Forma undei superioare (presiunea căilor respiratorii vs. timp) indică o diferență mare între presiunea de vârf (80 cmH_2O) și presiunea de platou (20 cmH_2O) ale căilor respiratorii. Forma undei inferioare (debit vs. timp) demonstrează fluxul aerian pe parcursul expirației (reflectat de înregistrarea fluxului pe porțiunea negativă a abscisei) care persistă până la următorul efort inspirator.

respiratorii crescute, dar un gradient normal între acestea două. AutoPEEP apare atunci când nu este suficient timp pentru a goli alveolele înaintea următorului ciclu respirator. Deoarece alveolele nu s-au decomprimat complet, presiunea alveolară rămâne pozitivă la sfârșitul expirului (capacitatea reziduală funcțională). Acest fenomen rezultă cel mai frecvent din îngustarea critică a căilor respiratorii distale în procesele unor boli precum astmul sau bronhopneumopatia obstructivă cronică. AutoPEEP împreună cu supradistensia alveolară rezultată pot duce la scăderea complianței pulmonare, reflectată prin creșterea anormală a presiunii de platou a căilor respiratorii. Ventilatoarele mecanice moderne permit afișarea presiunii și a fluxului la fiecare respirație, ceea ce poate facilita detectarea problemelor precum dissincronismul dintre pacient și ventilator, obstrucția fluxului de aer și autoPEEP (**Fig. 25-7**).

STATUSUL CIRCULATOR

Distribuirea oxigenului (Q_{O_2}) este o funcție a debitului cardiac și a conținutului de O_2 din sângele arterial (Ca_{O_2}). Ca_{O_2} este determinat de: concentrația de hemoglobină, saturația hemoglobinei arteriale și dizolvarea O_2 nelegat de hemoglobină. Pentru adulții normali:

Q_{O_2} = 50 dL/min x (1,39 + 15 g/dL [concentrația hemoglobinei] x 1,0 [saturația hemoglobinei în %] + 0,0031 x 100 [Pa_{O_2}])

= 50 dL /min (debitul cardiac) x 21,16 mL O_2 per dL de sânge (Ca_{O_2})

= 1058 mL O_2/ min.

Este evident faptul că marea majoritatea O_2 distribuit către țesuturi este legat de hemoglobină și că O_2 dizolvat (Pa_{O_2}) contribuie foarte puțin la conținutul de O_2 din sângele arterial sau la furnizarea de O_2. În mod normal, conținutul de O_2 din sângele venos mixt (Cv_{O_2}) este 15,76 mL O_2 per dL de sânge, în timp ce sângele venos mixt este saturat 75%. Așadar, rata de extracție normală din țesuturi pentru O_2 este Ca_{O_2} x Cv_{O_2}/Ca_{O_2} ([21,16-15,76]/21,16) sau ≈25%. Un cateter arterial pulmonar permite măsurarea distribuirii de O_2 și a ratei de extracție a O_2.

Saturația de O_2 din sângele venos mixt permite evaluarea globală a perfuziei tisulare. O saturație redusă de O_2 din sângele venos mixt poate fi cauza unui debit cardiac inadecvat, a concentrației reduse de hemoglobină și/sau a saturației arteriale de O_2 reduse. Un consum anormal de mare de O_2 (V_{O_2}) poate duce, de asemenea, la o saturație scăzută de O_2 a sângelui venos mixt, dacă distribuirea de O_2 nu este concomitent crescută. Creșterea anormală a VO_2 de către țesuturile periferice poate fi cauzată de o multitudine de probleme, precum febra, agitația, frisoanele și tireotoxicoza.

Cateterul arterial pulmonar a fost creat inițial ca un instrument ajutător în terapia infarctului miocardic acut, dar este în mod curent utilizat în terapia intensivă pentru evaluarea și tratamentul unei varietăți de alte afecțiuni, cum ar fi ARDS, șocul septic, insuficiența cardiacă congestivă și insuficiența renală acută. Acest dispozitiv nu a fost încă validat ca un instrument asociat cu reducerea ratelor morbidității și mortalității. Într-adevăr, în ciuda numeroaselor studii prospective, nu au fost înregistrate beneficii privind ratele morbidității sau mortalității asociate cu utilizarea cateterului arterial pulmonar în orice protocol. Astfel, se pare că utilizarea de rutină a cateterizării arteriale pulmonare nu este indicată ca monitorizare a statusului circulator la mulți pacienți în stare critică.

Date recente arată că măsurătorile statice ale parametrilor circulatori (ex. PVC, PCPB) nu oferă informații sigure asupra statusului circulator al pacienților grav bolnavi. Prin contrast, evaluările dinamice care măsoară impactul respirației asupra circulației sunt predictori mai siguri ai răspunsului la administrarea *i.v.* de lichide. S-a demonstrat că o scădere a PVC cu > 1 mmHg în timpul inspirației unui pacient cu respirație spontană prezice o creștere a debitului cardiac după administrarea de lichide *i.v.* În mod similar, s-a demonstrat că modificarea presiunii pulsului în timpul ventilației mecanice prezice o creștere a debitului cardiac după administrarea *i.v.* de lichide la pacienții cu șoc septic.

PREVENIREA COMPLICAȚIILOR AFECȚIUNILOR CRITICE

Starea septică în unitățile de terapie intensivă

(Vezi și Cap. 28) Starea septică este o problemă importantă a îngrijirii pacienților în stare critică. Este cauza principală de deces în unitățile de terapie intensivă în SUA, cu rate în creștere odată cu îmbătrânirea populației și cu o proporție mai mare de persoane vulnerabile la infecții.

Multe intervenții terapeutice în unitățile de terapie intensivă sunt invazive și predispun pacienții la complicații infecțioase. Aceste intervenții includ intubația endotraheală, introducerea cateterelor vasculare, sonde nazale pentru nutriție enterală, catetere urinare transuretrale și alte catetere plasate în cavități sterile ale corpului (ex. tub de toracostomie, catetere de drenaj intraabdominal percutanat). Cu cât aceste dispozitive rămân mai mult timp pe loc, cu atât pacienții devin mai expuși acestor infecții. De exemplu, pneumonia asociată ventilației mecanice (PAV) este strâns legată de durata intubației și ventilației mecanice. Așadar, un aspect important al prevenției este îndepărtarea dispozitivelor invazive imediat ce nu mai sunt necesare. Microorganismele rezistente la multiple medicamente sunt des întâlnite în unitățile de terapie intensivă.

Un aspect important al îngrijirii este controlul infecției la terapie intensivă. Măsuri simple, precum spălarea frecventă a mâinilor, sunt strategii eficiente, dar rar folosite. O altă strategie frecvent utilizată în îngrijirea pacienților de la terapie intensivă este izolarea protectoare a celor cu colonizare sau infecție cu microorganisme rezistente la multiple medicamente. Un studiu recent care a utilizat sonde endotraheale suflate cu argint a raportat o scădere semnificativă a incidenței PAV. Studii care au evaluat strategii

Scanned with OKEN Scanner

multifactoriale, bazate pe dovezi, pentru a scădea infecțiile sangvine legate de cateter, au arătat rezultate îmbunătățite atunci când sunt utilizate măsuri precum spălatul mâinilor, precauții complete în timpul inserției, pregătirea tegumentelor cu clorhexidină, evitarea zonei femurale și îndepărtarea la timp a cateterului.

Trombozele venoase profunde (TVP)

Toți pacienții de la terapie intensivă prezintă risc crescut pentru această complicație, din cauza imobilizării. Așadar, toți ar trebui să primească o formă de profilaxie a TVP. Cele mai folosite forme de profilaxie sunt injecțiile subcutanate cu heparină în doză mică și dispozitivele de compresie regională pentru extremitățile inferioare. Studii observaționale au raportat o incidență alarmantă a recidivei TVP, în ciuda utilizării acestor protocoale standard de profilaxie. Profilaxia cu heparină poate produce trombocitopenie indusă de heparină (TIH), o altă complicație nosocomială relativ comună la pacienții în stare critică.

Heparinele cu greutate moleculară mică precum enoxaparina sunt mai eficiente decât heparina nefracționată pentru profilaxia TVP la pacienții cu risc crescut, cum ar fi cei care urmează să efectueze o operație ortopedică și care au o incidență mai scăzută a TIH. Fondaparinux, un inhibitor selectiv al factorului Xa, este și mai eficient decât enoxaparina la pacienții cu risc ortopedic crescut.

Ulcerele de stres

Profilaxia ulcerului de stres este realizată frecvent la terapie intensivă; de obicei, sunt administrați antagoniști ai receptorilor histaminei-2. Datele disponibile în prezent sugerează că pacienții cu risc crescut, precum cei cu coagulopatii, șoc sau insuficiență respiratorie ce necesită ventilație mecanică, beneficiază de un asemenea tratament profilactic.

Nutriția și controlul glicemiei

Există probleme importante ale pacienților grav bolnavi care pot fi asociate cu insuficiența respiratorie, vindecare deficitară a plăgilor și răspuns imun disfuncțional. Nutriția enterală precoce este acceptată, cu toate că nu există date care să sugereze că acest lucru îmbunătățește *per se* răspunsul pacientului. Cu siguranță, nutriția enterală, dacă este posibilă, este preferată celei parenterale, care este asociată cu numeroase complicații, incluzând hiperglicemie, hepatosteatoză, colestază și sepsis. În plus, nutriția enterală poate preveni translocația bacteriană prin mucoasa intestinală. Controlul strict al glucozei este un alt subiect de controversă în terapia intensivă. Cu toate că un studiu a arătat o îmbunătățire semnificativă a mortalității când nivelurile de glucoză au fost normalizate agresiv la un grup mare de pacienți din unitatea de terapie intensivă chirurgicală, date mai recente sugerează că un control strict al glucozei într-o populație mare de pacienți internați la terapie intensivă, chirurgicală și medicală, a dus la rate de mortalitate crescute.

Slăbiciunea dobândită la terapie intensivă

Aceasta apare frecvent la pacienții care supraviețuiesc afecțiunilor critice. Este comună în special la cei cu SIRS și/sau sepsis. Au fost descrise neuropatiile și miopatiile, mai frecvent după aproximativ o săptămână în unitatea de terapie intensivă. Mecanismele care stau în spatele sindromului de slăbiciune postterapie intensivă sunt foarte puțin înțelese. Tratamentul intensiv cu insulină poate reduce polineuropatia din afecțiunile severe. Un studiu recent al terapiei fizice și ocupaționale foarte precoce la pacienții ventilați mecanic în stare critică a raportat îmbunătățiri semnificative ale independenței funcționale la externarea din spital, precum și o durată redusă a ventilației mecanice și a delirului.

Anemia

Este o problemă comună a pacienților în stare critică. Studiile au arătat că majoritatea pacienților de la terapie intensivă sunt anemici. În plus, majoritatea au anemie de cauză inflamatorie cronică. Flebotomia contribuie semnificativ la anemia acestora. Studiile au demonstrat că nivelurile de eritropoietină sunt reduse inadecvat la majoritatea pacienților de la terapie intensivă și că administrarea de eritropoietină exogenă poate reduce necesitățile lor de transfuzie. Nivelul de hemoglobină la care este necesară tranfuzia la pacienții grav bolnavi a fost un subiect controversat multă vreme. Un studiu amplu, multicentric, care a implicat pacienții din diferite unități de terapie intensivă, a contestat noțiunea convențională că este necesar un nivel de 100 g/L (10 g/dL) de hemoglobină la pacienții grav bolnavi. Transfuzia de hematii este asociată cu deteriorarea funcției imunitare și risc crescut de infecții, precum și cu afectare acută pulmonară și suprasarcină de volum, toate acestea putând explica descoperirile din acest studiu. O strategie de transfuzie conservatoare ar trebui să fie regula în tratamentul pacienților cu afecțiuni critice, fără hemoragie activă.

Insuficiența renală acută

Aceasta apare într-o proporție semnificativă la pacienții în stare critică. Cea mai comună etiologie subiacentă este necroza tubulară acută, precipitată de obicei de hipoperfuzie și/sau de agenți nefrotoxici. În prezent, nu există agenți farmacologici disponibili pentru prevenirea afectării renale la pacienții grav bolnavi. Un studiu recent a demonstrat că o doză scăzută de dopamină nu este eficientă pentru protecția rinichilor împotriva leziunilor acute.

DISFUNCȚII NEUROLOGICE LA PACIENȚII ÎN STARE CRITICĂ

Delirul

(Vezi și Cap. 35) Această stare este definită prin (1) debut acut cu modificări sau fluctuații ale statusului mental,

Scanned with OKEN Scanner

(2) lipsă de atenție, (3) gândire dezorganizată și (4) nivel de conștiență alterat (altul decât alerta). Delirul este raportat la peste 80% din pacienții cu ventilație mecanică de la terapie intensivă și poate fi detectat cu Metoda Evaluării Confuziei (CAM). Această evaluare le cere pacienților să răspundă la întrebări simple și să îndeplinească sarcini simple, și poate fi efectuată de o asistentă la patul pacientului în aproximativ două minute. Diagnosticul diferențial al delirului la pacienții internați este cuprinzător și include etiologii infecțioase (precum sepsis), medicamente (în special sedative și analgezice), renunțarea la droguri, dezechilibre metabolice/electrolitice, patologie intracraniană (ex. accident vascular cerebral, hemoragie intracraniană), convulsii, hipoxie, criză hipertensivă, șoc și deficiențe vitaminice (mai ales tiamină). Pacienții cu delir în UTI prezintă creșterea perioadei de ședere în spital și a intervalului de timp de ventilație mecanică, a tulburărilor cognitive la externarea din spital și a ratei mortalității la 6 luni. Intervențiile pentru a reduce delirul din UTI au fost descrise recent. Utilizarea noului sedativ dexmedetomidină a fost asociată cu reducerea delirului comparativ cu midazolam. În plus, cum a mai fost menționat la secțiunea „Slăbiciunea dobândită la terapie intensivă", s-a demonstrat, de asemenea, că terapia fizică și ocupațională foarte precoce reduc delirul la pacienții ventilați mecanic.

Leziunile cerebrale anoxice

(Vezi și Cap. 35) Această afecțiune este comună în urma unui stop cardiac și adesea se manifestă prin leziuni cerebrale severe și premature la pacienții resuscitați. S-a dovedit că răcirea activă a pacienților după stop cardiac ameliorează rezultatele neurologice. Așadar, pacienții care se prezintă la terapie intensivă după stop circulator cauzat de fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară fără puls ar trebui răciți cu pături răcitoare și pachete de gheață dacă este necesar, pentru a obține o temperatură corporală internă de 32-34°C.

Accidentul vascular cerebral

Acesta este o cauză frecventă a afecțiunilor neurologice critice. Hipertensiunea trebuie gestionată cu grijă, deoarece scăderea abruptă a presiunii sangvine poate fi asociată cu ischemie și leziune cerebrală ulterioare. Accidentul vascular ischemic acut tratat cu activatorul tisular de plasminogen (tPA) are un rezultat neurologic ameliorat când tratamentul se aplică în intervalul a 3 ore de la apariția simptomelor. Rata mortalității nu este ameliorată atunci când tPA este comparat cu placebo, în ciuda îmbunătățirii rezultatelor neurologice. Hemoragia cerebrală este semnificativ mai mare la pacienții care au primit tPA. Beneficiile tratamentului nu se văd atunci când terapia cu tPA se aplică după mai mult de 3 ore. Heparina nu a dovedit convingător rezultate îmbunătățite la pacienții cu accident vascular ischemic acut.

Hemoragia subarahnoidiană

Aceasta poate apărea secundar rupturii unui anevrism și se complică adesea cu vasospasm cerebral, resângerare și hidrocefalie. Vasospasmul poate fi detectat fie cu evaluare Doppler transcraniană, fie cu angiografie cerebrală; este tratată frecvent cu blocantul canalului de calciu nimodipină, administrarea agresivă *i.v.* de lichide și terapia țintită pe creșterea presiunii sangvine, de obicei, cu medicamente vasoactive precum fenilefrina. Lichidele *i.v.* și medicamentele vasoactive (terapia hipertensivă hipervolemică) sunt utilizate pentru a stopa vasospasmul cerebral. Pensarea chirurgicală precoce a anevrismului este susținută de majoritatea autorităților pentru a preveni complicațiile asociate resângerării. Hidrocefalia, anunțată de un nivel scăzut de conștiență, poate necesita drenaj prin ventriculostomie.

Status epilepticus

Activitatea crizelor recurente sau continue constituie o urgență medicală. Încetarea activității convulsive este necesară pentru a preveni leziunile neurologice ireversibile. Lorazepamul este cea mai eficientă benzodiazepină pentru terapia *status epilepticus* și tratamentul de elecție pentru controlul acut al convulsiilor. Fenitoina sau fosfenitoina ar trebui administrate concomitent, întrucât lorazepamul are un timp de înjumătățire scurt. Alte medicamente, precum gabapentina, carbamazepina și fenobarbitalul, ar trebui rezervate pacienților cu contraindicații la fenitoină (ex. alergie sau sarcină) sau cu crize persistente la fenitoină.

Moartea cerebrală

(Vezi și Cap. 35) Cu toate că pacienții în stare critică decedează, de obicei, prin stop cardio-respirator ireversibil, diagnosticul de moarte poate fi, de asemenea, stabilit pe baza întreruperii ireversibile a tuturor funcțiilor întregului creier, inclusiv ale trunchiului cerebral, chiar dacă funcțiile respiratorie și circulatorie rămân intacte pe suport vital artificial. Pacienții trebuie să prezinte absența funcției cerebrale (nu răspund la niciun stimul extern) și a funcțiilor trunchiului cerebral (ex. pupile areactive, absența mișcării globilor oculari la întoarcerea capului sau irigarea canalelor auditive cu apă rece, testul apneei pozitiv [fără stimul respirator]). Absența funcției cerebrale trebuie să aibă o cauză stabilită și să fie permanentă fără posibilitatea de recuperare (trebuie să se confirme absența efectului sedativelor, a hipotermiei, a hipoxemiei, a paraliziei neuromusculare sau a hipotensiunii severe). Dacă există incertitudine cu privire la cauza comei, ar trebui să se efectueze studii ale fluxului sangvin cerebral și electroencefalografie.

LIMITAREA ȘI STOPAREA ÎNGRIJIRII

Limitarea și stoparea îngrijirii apar frecvent în unitățile de terapie intensivă. Grupul de Lucru privind Etica al Societății de Terapie Intensivă a raportat că este corect din punct de vedere etic să se limiteze sau să se stopeze îngrijirea, dacă pacientul sau persoana care poate decide în locul său face o astfel de cerere sau dacă obiectivele terapiei

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

nu pot fi atinse conform opiniei medicului. Deoarece toate tratamentele medicale sunt justificate de beneficiile așteptate, pierderea unei astfel de așteptări justifică actul limitării sau întreruperii tratamentului. Astfel, actul de încetare a îngrijirii este fundamental similar cu actul limitării îngrijirii. O stipulare de bază derivată din acest raport este faptul că unui pacient informat ar trebui să i se respecte dorințele cu privire la terapia de susținere a vieții. Implicit, în această stipulare este nevoie de a ne asigura că pacienții sunt complet și corect informați privind rezultatele plauzibile și așteptate ale diferitelor terapii.

Informarea pacienților și/sau a persoanelor cu putere de decizie este responsabilitatea medicului sau a altor furnizori de servicii medicale. Dacă un pacient sau reprezentantul său dorește o terapie considerată inutilă de medicul curant, medicul nu este obligat din punct de vedere etic să asigure un astfel de tratament. Mai degrabă, se pot face aranjamente pentru a transfera îngrijirea pacientului la un alt medic. Nu este clar dacă decizia de a opri suportul vital ar trebui inițiată de medic sau de reprezentantul pacientului. Un studiu recent a raportat că puțin mai mult de jumătate din persoanele cu putere de decizie au preferat să primească o astfel de recomandare, pe când restul nu au acceptat. Medicii care prestează servicii de terapie intensivă ar trebui să se întâlnească regulat cu pacienții și/sau persoanele cu putere decizională pentru a discuta prognosticul atunci când se pune în discuție limitarea sau stoparea îngrijirii. După ce s-a ajuns la un consens printre medici referitor la limitarea sau stoparea îngrijirii, acesta ar trebui transmis pacientului și/sau persoanei cu putere de decizie. Dacă s-a luat decizia să se limiteze sau să se înceteze suportul vital al unui pacient, este necesară acordarea unei atenții deosebite analgeziei și anxiolizei. Pentru a atinge aceste obiective, sunt utilizate de obicei opioidele și benzodiazepinele.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 26

SUPORTUL VENTILATOR MECANIC

Bartolome R. Celli

SUPORTUL VENTILATOR MECANIC

Ventilația mecanică este o metodă terapeutică utilizată pentru a susține sau a înlocui respirația spontană. Indicația primară pentru inițierea ventilației mecanice este insuficiența respiratorie, care este divizată în două tipuri de bază: insuficiența respiratorie *hipoxemică*, prezentă când apare saturația arterială de O_2 (SaO_2)<90% în ciuda fracției de O_2 inspirate crescute, și insuficiența respiratorie *hipercapnică*, ce e caracterizată prin valorile $PaCO_2$>50 mmHg. Când este cronică, niciunul din cele două tipuri nu este tratat obligatoriu cu ventilație mecanică, dar când este acută, ventilația mecanică poate salva viața pacientului.

INDICAȚII

Cele mai frecvente motive pentru instituirea ventilației mecanice sunt insuficiența respiratorie acută cu hipoxemie (sindromul de detresă respiratorie acută, insuficiența cardiacă însoțită de edem pulmonar, pneumonia, septicemia, complicațiile chirurgicale și traumatismele), ce reprezintă ~65% din toate cazurile ventilate, urmată de cauze ale insuficienței ventilatorii hipercapnice, precum coma (15%), exacerbările bronhopneumopatiei obstructive cronice (13%) și bolile neuromusculare (5%). Obiectivele primare ale ventilației mecanice sunt scăderea travaliului respirator, evitând astfel oboseala mușchilor respiratori, și inversarea hipoxemiei ce pune viața în pericol și a acidozei respiratorii progresive.

În anumite cazuri, ventilația mecanică este utilizată ca adjuvant al altor forme de terapie, precum folosirea sa în reducerea fluxului sangvin cerebral la pacienții cu hipertensiune intracraniană. Ventilația mecanică este utilizată frecvent și în conjuncție cu intubația endotraheală pentru a preveni aspirarea conținutului gastric la pacienți altfel instabili în timpul lavajului gastric pentru suspiciune de supradoză de medicamente sau în timpul endoscopiei gastrointestinale. La pacienții în stare critică, intubarea și ventilația mecanică pot fi indicate înaintea testelor diagnostice sau terapeutice esențiale dacă este posibil ca în timpul acestor manevre să apară insuficiența respiratorie.

TIPURI DE VENTILAȚIE MECANICĂ

În sensul larg, există două metode distincte pentru pacienții ventilați: ventilația noninvazivă (VNI) și ventilația invazivă sau ventilația mecanică convențională (VM).

Ventilația noninvazivă

Ventilația noninvazivă a câștigat tot mai mult teren, deoarece este eficientă în anumite situații, precum insuficiența respiratorie cronică sau acută, și este asociată cu mai puține complicații, și anume pneumonia și traumatismul traheolaringian. Ventilația noninvazivă este administrată de obicei prin intermediul unor măști faciale etanșe sau măști nazale similare celor folosite tradițional pentru tratamentul apneei de somn. Ventilația noninvazivă s-a dovedit foarte eficientă la pacienții cu insuficiență respiratorie ca urmare a exacerbărilor bronhopneumopatiei obstructive cronice și este cel mai frecvent implementată utilizând ventilația cu două niveluri de presiune pozitivă în căile aeriene sau ventilația cu susținerea presiunii. În ambele moduri, o presiune pozitivă presetată este aplicată în timpul inspirației, iar o presiune mai mică este aplicată în timpul expirației pe mască. Ambele moduri sunt bine tolerate de un pacient conștient și optimizează sincronismul pacient-ventilator. Limitarea majoră a aplicării ei pe scară largă o reprezintă intoleranța pacientului, deoarece masca etanșă necesară pentru VNI poate cauza atât disconfort fizic, cât și emoțional. În plus, VNI a avut succes limitat la pacienții cu insuficiență respiratorie hipoxemică, pentru care intubația endotraheală și VM convențională reprezintă metoda de elecție de ventilație.

Cel mai important grup de pacienți care beneficiază de o probă de VNI sunt cei cu exacerbări acute ale bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) care conduc la acidoză respiratorie (pH<7,35). Experiența din mai multe studii randomizate bine realizate a arătat că, la pacienții cu insuficiență respiratorie caracterizată de niveluri ale pH-ului sangvin între 7,25 și 7,35, VNI este asociată cu rate mai mici de insuficiență (15-20%) și rezultate bune (rată de intubare, perioadă de internare în unitatea

Scanned with OKEN Scanner

de terapie intensivă și în anumite serii, ratele de mortalitate). La pacienții mai sever bolnavi cu pH<7,25, rata eșecului VNI este invers corelată cu severitatea acidozei respiratorii, cu eșec mai mare pe măsură ce pH-ul scade. La pacienții cu acidoză mai ușoară (pH>7,35), VNI nu este mai bună decât terapia convențională care include administrarea controlată de oxigen și farmacoterapia exacerbărilor BPOC (corticosteroizi sistemici, bronhodilatatoare și, la nevoie, antibiotice).

În ciuda rezultatelor benigne, VNI nu este utilă în majoritatea cazurilor de insuficiență respiratorie și este contraindicată la pacienții cu afecțiunile enumerate în **Tabelul 26-1**. Experiența arată că VNI poate întârzia suportul ventilator pentru salvarea vieții în acele cazuri și conduce, de fapt, la aspirație sau hipoventilație. De îndată ce VNI este inițiată, pacienții trebuie monitorizați; reducerea frecvenței respiratorii și scăderea utilizării mușchilor respiratori accesori (scaleni, sternomastoidieni și intercostali) sunt indicatori clinici buni ai beneficiului terapeutic adecvat. Gazometria arterială trebuie efectuată în câteva ore de la inițierea terapiei pentru a ne asigura că VNI are efectul dorit și că este sigură continuarea aplicării acesteia. Lipsa beneficiului în acest interval de timp ar trebui să alerteze specialistul asupra necesității VM convenționale.

Ventilația mecanică convențională

Ventilația mecanică convențională este implementată de îndată ce o sondă cu manșon este inserată în trahee pentru a permite gazelor condiționate (încălzite, oxigenate și umidificate) să fie livrate căilor aeriene superioare și plămânilor la presiuni mai mari decât presiunea atmosferică. Trebuie acordată mare atenție intubării pentru evitarea hipoxiei care afectează creierul. La anumiți pacienți, intubarea poate fi realizată fără sedare adăugată. La cei mai mulți pacienți, administrarea unei sedări ușoare poate ajuta facilitarea procedurii.

Opiaceele și benzodiazepinele sunt alegeri bune, dar pot avea efect dăunător asupra hemodinamicii la pacienții cu funcție cardiacă deprimată sau rezistență vasculară sistemică scăzută. Morfina poate stimula eliberarea de histamină din mastocitele tisulare și poate agrava bronhospasmul la pacienții cu astm; fentanil, sufentanil și alfentanil sunt alternative acceptabile. Ketamina poate crește presiunea arterială sistemică și a fost asociată cu reacții halucinatorii; trebuie utilizată cu atenție la pacienții cu crize hipertensive sau istoric de tulburări psihiatrice. Agenții mai noi, precum etomidat și propofol, au fost utilizați atât pentru inducerea, cât și pentru menținerea anesteziei la pacienții ventilați. Au durată scurtă de acțiune și etomidatul are mai puține efecte adverse asupra hemodinamicii, dar ambii agenți sunt semnificativ mai scumpi decât cei mai vechi. Trebuie avută mare grijă pentru a evita utilizarea paraliziei neuromusculare în timpul intubării; în special, folosirea agenților al căror mecanism de acțiune include depolarizarea joncțiunii neuromusculare, precum clorura de succinilcolină, trebuie evitată la pacienții cu insuficiență renală, sindrom de liză tumorală, leziuni de strivire, afecțiuni medicale asociate cu niveluri serice de potasiu crescute și sindroame de distrofie musculară.

TABELUL 26-1

CONTRAINDICAȚIILE VENTILAȚIEI NONINVAZIVE
Stop cardiac sau respirator
Encefalopatie severă
Hemoragie gastrointestinală severă
Instabilitate hemodinamică
Angină instabilă și infarct miocardic
Chirurgie sau traumatism facial
Obstrucția căilor respiratorii superioare
Risc crescut de aspirație și/sau incapacitatea protejării căilor aeriene
Incapacitatea de eliminare a secrețiilor

PRINCIPIILE VENTILAȚIEI MECANICE

De îndată ce pacientul a fost intubat, principiile de bază are aplicării VM sunt *optimizarea oxigenării concomitent cu evitarea leziunilor pulmonare prin supradistensie și colaps/rerecrutare induse de ventilator.* Acest concept, ilustrat în **Fig. 26-1**, a câștigat teren ca urmare a dovezilor importante empirice și experimentale ce au corelat presiunile și volumele mari ale căilor aeriene și supradistensia plămânului cu colaps/rerecrutare cu rezultatele slabe. Deși este de dorit normalizarea pH-ului prin eliminarea de CO_2, riscul deteriorării plămânului asociate cu volumul mare și presiunile crescute necesare pentru a atinge acest scop a condus la acceptarea hipercapniei permisive. Această abordare s-a arătat a fi bine tolerată când este acordată atenție evitării acidozei în exces prin tamponarea pH-ului.

MODURILE DE VENTILAȚIE

Modul se referă la maniera în care respirațiile ventilatorului sunt declanșate, iterate și limitate. *Factorul declanșator (triggerul)*, fie că este un efort inspirator, fie un semnal bazat pe timp, definește ceea ce detectează ventilatorul pentru a iniția o respirație susținută. *Ciclul* se referă la factorii care determină finalul inspirației. De exemplu, la ventilația iterată de volum, inspirațiile se termină când este livrat volumul respirator specificat. Alte tipuri de iterări includ presiunea și durata ciclului. *Factorii limitanți* sunt valori specificate de operator, precum presiunea căilor aeriene, care este monitorizată de transductori interni prin circuitul ventilator pe parcursul ciclului respirator; dacă valorile specificate sunt depășite, fluxul inspirator este terminat, iar circuitul ventilator este ventilat la presiunea atmosferică sau presiunea specificată la finalul expirației (presiune pozitivă teleexpiratorie expirației [PEEP]). Cei mai mulți pacienți sunt ventilați cu ventilație cu control asistat, ventilație obligatorie intermitentă sau ventilație cu susținerea presiunii, ultimele două moduri fiind deseori folosite simultan (**Tabelul 26-2**).

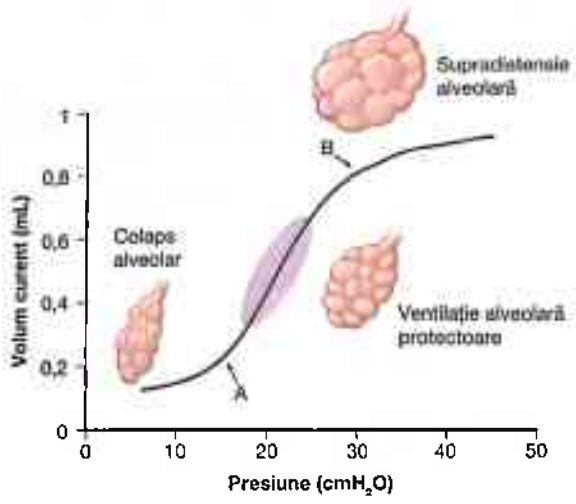


FIGURA 26-1
Curba ipotetică presiune-volum a plămânului la un pacient pe VM. Alveolele tind să se închidă dacă presiunea de destindere scade sub punctul de inflexiune inferior (A), în timp ce se supradestind dacă presiunea din ele este mai mare decât cea din punctul de inflexiune superior (B). Colapsul și deschiderea alveolelor ventilate sunt asociate cu rezultate mai slabe la pacienții cu insuficiență respiratorie acută. Ventilația protectoare (*liniile haşurate*) utilizând un volum curent mai mic (6 mL/kg de greutate corporală ideală) și menținerea presiunii pozitive la finalul expirației pentru a preveni supradistensia și colapsul/deschiderea alveolelor, a dus la ameliorarea supraviețuirii pacienților pe VM.

Ventilația cu control asistat (VCA)

Acesta este cel mai răspândit mod de ventilație. În acest mod, un ciclu inspirator este inițiat fie de efortul inspirator al pacientului sau, dacă nu se detectează nici unul în intervalul de timp specificat, de un semnal determinat temporal din ventilator. Fiecare respirație livrată, declanșată fie de pacient, fie de cronometru, constă în volumul curent specificat de operator. Frecvența ventilatorie este determinată fie de pacient, fie de frecvența de *backup* specificată de operator, oricare având o frecvență mai mare. VCA este utilizată de obicei pentru inițierea ventilației mecanice, deoarece asigură un debit ventilator de susținere în absența stimulului respirator intact și permite sincronizarea ciclului ventilatorului cu efortul inspirator al pacientului.

Problemele pot apărea când VCA este utilizată la pacienții cu tahipnee, din cauza factorilor nerespiratori sau nemetabolici, precum anxietate, durere și iritația căilor respiratorii. Se poate dezvolta alcalemie respiratorie, care declanșează mioclonus și convulsii. Hiperinflația dinamică ce conduce la presiuni intratoracice crescute (așa-numitele auto-PEEP) pot apărea dacă mecanica respiratorie a pacientului determină un interval de timp inadecvat disponibil pentru expirația completă dintre două cicluri inspiratorii. Auto-PEEP poate limita întoarcerea venoasă, scădea debitul cardiac și crește presiunile căilor respiratorii, predispunând la barotraumatisme.

Ventilația obligatorie intermitentă (VOI)

În acest mod, operatorul setează numărul respirațiilor obligatorii cu volum fixat care sunt livrate de ventilator; între aceste respirații, pacientul poate respira spontan. În cel mai frecvent utilizat mod, cel sincronizat (VOIS), respirațiile obligatorii sunt oferite sincron cu efortul pacientului de a inspira la o frecvență determinată de operator. Dacă pacientul eșuează în a iniția respirația, ventilatorul livrează o respirație cu un volum curent fixat și resetează cronometrul intern pentru următorul ciclu inspirator. VOIS diferă de VCA prin faptul că numărul presetat de respirații este asistat de ventilator.

VOIS permite pacienților cu stimulul respirator intact să utilizeze mușchii inspiratori între respirațiile asistate, făcând-o utilă atât pentru sprijinul, cât și pentru dezobișnuirea pacienților intubați. VOIS poate fi dificil de folosit la pacienții cu tahipnee, deoarece pot încerca să expire în timpul ciclului inspirator programat de ventilator. Când apare acest lucru, presiunea căilor aeriene poate depăși limita presiunii inspiratorii, respirația asistată de ventilator va fi anulată, iar debitul ventilator poate scădea sub cel programat de operator. În acest caz, dacă tahipneea este răspunsul la acidoza respiratorie sau metabolică, o modificare a VCA va crește debitul ventilator și va ajuta la normalizarea pH-ului, în timp ce procesul subiacent este mai departe evaluat și tratat.

Ventilația cu susținerea presiunii (VSP)

Această formă de ventilație este declanșată de pacient, iterată de debit și limitată de presiune. Oferă asistență gradată și diferă de celelalte două moduri în care operatorul setează nivelul presiunii (mai mult decât volumul) pentru a crește fiecare efort respirator spontan. Nivelul presiunii este ajustat prin observarea frecvenței respiratorii a pacientului. În timpul VSP, inspirația este terminată când fluxul aerului inspirator scade sub un anumit nivel; la cele mai multe ventilatoare, rata debitului nu poate fi ajustată de operator. Când se utilizează VSP, pacienții primesc asistență ventilatorie doar când ventilatorul detectează un efort inspirator. VSP este utilizată frecvent în combinație cu VOIS pentru a asigura susținerea iterată de volum la pacienții al căror centru respirator este deprimat. Frecvent, VSP este bine tolerată de cei mai mulți pacienți care sunt dezobișnuiți de ventilator; parametrii VSP pot fi setați pentru a oferi suport ventilator total sau aproape total și poate fi stopată pentru a solicita gradual mușchii respiratori.

Există și alte moduri de ventilație și fiecare are propriul acronim, făcându-le foarte dificil de înțeles celor nefamiliarizați cu acești termeni. Toate aceste moduri reprezintă modificările manierei și duratei în care este aplicată presiunea în căile aeriene și plămâni și ale interacțiunii dintre asistența mecanică furnizată de ventilator și efortul

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 26-2

CARACTERISTICILE CELOR MAI FRECVENT UTILIZATE FORME DE VENTILAȚIE MECANICĂ

MOD VENTILATOR	VARIABILE SETATE DE UTILIZATOR (INDEPENDENTE)	VARIABILE MONITORIZATE DE UTILIZATOR (DEPENDENTE)	LIMITA CICLULUI DECLANȘATOR	AVANTAJE	DEZAVANTAJE
Ventilația cu control asistat (VCA)	Volumul curent Frecvența ventilatorului FiO_2 Nivelul PEEP Limita presiunii	Presiunile de vârf, medie și de platou în căile respiratorii DV GA Raportul I/E	Efortul pacientului Cronometru Limita presiunii	Controlul pacientului Ventilație garantată	Hiperventilație potențială Barotraumatisme și traumatisme de volum Fiecare respirație eficientă generează un volum ventilator
Ventilația obligatorie intermitentă (VOI)	Volumul curent obligatoriu Frecvența ventilatorului FiO_2 Nivelul PEEP Limita presiunii Între respirații, pacienții pot respira spontan	Presiunile de vârf, medie și de platou în căile respiratorii DV GA Raportul I/E	Efortul pacientului Cronometru Limita presiunil	Controlul pacientului Confort datorită respirațiilor spontane Ventilație garantată	Dissincronism potențial Poate conduce la hipoventilație
Ventilația cu susținerea presiunii (VSP)	Nivelul presiunii inspiratorii Fio_2 PEEP Limita presiunii	Volumul curent Frecvența respiratorie DV GA	Limita presiunii Debitul inspirator	Controlul pacientului Confort Asigură sincronismul	Nu are un substituent al cronometrului Poate conduce la hipoventilație
Ventilația noninvazivă (VNI)	Nivelul presiunii inspiratorii și expiratorii Fio_2	Volumul respirator Frecvența respiratorie DV GA	Limita presiunii Debitul inspirator	Controlul pacientului	Interfața măștii poate cauza disconfort și contuzii faciale Pierderile de aer sunt frecvente Hipoventilație

Abrevieri: GA, gazometrie arterială; Fio_2, fracția oxigenului inspirat; PEEP, presiunea pozitivă teleexpiratorie; raportul I/E, raportul inspirație/expirație; DV, debitul ventilator.

respirator al pacientului. Deși utilizarea lor în insuficiența respiratorie acută este limitată, următoarele tipuri au fost folosite cu niveluri diferite de entuziasm și adoptare.

Ventilația cu controlul presiunii (VCP)

Această formă de ventilație este declanșată de timp, iterată de timp și limitată de presiune. În timpul fazei inspiratorii, o presiune specifică este impusă deschiderii căilor aeriene pe parcursul inspirației. Din moment ce presiunea inspiratorie în căile respiratorii este specificată de operator, volumul curent și frecvența debitului inspirator mai degrabă sunt variabile *dependente* decât *independente*, și nu sunt specificate de operator. VCP este modul preferat de ventilație la pacienții la care se dorește reglarea presiunilor de vârf în căile respiratorii, cum ar fi în cazul barotraumatismelor preexistente și la pacienții post-chirurgie toracică, la care forțele de forfecare de-a lungul liniei de suturã recente trebuie limitate. Când se utilizează VCP, debitul ventilator și volumul respirator trebuie monitorizate atent; ventilația este alterată prin modificările frecvenței sau a valorii de control al presiunii, care modifică volumul curent.

Ventilația cu raport invers (VRI)

Acest mod de ventilație este o variantă a VCP care încorporează utilizarea duratei inspiratorii prelungite cu scurtarea corespunzătoare a duratei expiratorii. A fost utilizată la pacienții cu insuficiență respiratorie hipoxemică severă. Această abordare crește presiunile medii de distensie fără creșterea presiunilor de vârf în căile respiratorii. Se consideră că lucrează în conjuncție cu PEEP pentru a deschide alveolele colabate și pentru a ameliora oxigenarea, deși nu există date concluzive care să arate că VRI îmbunătățește rezultatele în studiile clinice.

Presiunea pozitivă continuă a căilor aeriene (CPAP – *continous positive airway pressure*)

Acesta nu este un adevărat mod de suport ventilator, deoarece orice ventilație apare prin eforturile spontane ale

pacientului. Ventilatorul oferă aer proaspăt circuitului respirator la fiecare inspirație și setează circuitul la o presiune constantă, specificată de operator. CPAP este utilizată pentru evaluarea potențialei extubări la pacienții care au fost eficient dezobișnuiți și care necesită suport ventilator redus și la pacienții cu funcție intactă a sistemului respirator care necesită o sondă endotraheală pentru protecția căilor respiratorii.

STRATEGIILE VENTILATORII NECONVENȚIONALE

Diverse strategii ventilatorii neconvenționale au fost evaluate pentru capacitatea lor de a ameliora oxigenarea și de a reduce ratele mortalității la pacienții cu insuficiență respiratorie hipoxemică avansată. Aceste strategii includ ventilația oscilatorie cu frecvență crescută (VOFC), ventilația cu eliberarea presiunii în căile aeriene (VEP), oxigenarea prin membrană extracorporală (OMC) și ventilația parțial lichidă (VPL) folosind perfluorocarboni. Deși rapoartările de caz și studii necontrolate pe cohorte mici au arătat beneficii, studiile controlate randomizate nu au demonstrat ameliorări consistente ale rezultatelor cu oricare din aceste strategii. În prezent, aceste abordări trebuie considerate tehnici „de salvare" și luate în considerare la pacienții cu hipoxemie refractară la terapia convențională. A fost explorată poziționarea în pronație (decubit ventral) a pacienților cu hipoxemie refractară, deoarece, teoretic, ar tinde să amelioreze potrivirea ventilație-perfuzie. Deși acest lucru este atrăgător din punct de vedere conceptual și simplu de implementat, mai multe studii randomizate la pacienți cu leziuni pulmonare acute nu au arătat avantaje de supraviețuire cu această poziție, în ciuda demonstrării beneficiului fiziologic tranzitoriu. Administrarea de oxid nitric (NO), care a avut efecte bronhodilatatoare și vasodilatatoare pulmonare când a fost livrat prin căile respiratorii și a dovedit că ameliorează oxigenarea arterială la mulți pacienți cu insuficiență respiratorie hipoxemică avansată, a eșuat, de asemenea, în îmbunătățirea rezultatelor la pacienții cu insuficiență respiratorie hipoxemică avansată.

Mai nou, strategii promițătoare sunt intenționate să îmbunătățească sincronismul pacient-ventilator, o problemă majoră practică în timpul VM. În prezent, noile ventilatoare cele mai avansate permit pacienților să declanșeze ventilatorul cu efortul propriu, concomitent și cu încorporarea algoritmilor de flux care permit terminarea ciclurilor de îndată ce sunt atinse anumite criterii presetate; această abordare a îmbunătățit foarte mult sincronismul pacient-ventilator și confortul. Mai recent, au fost dezvoltate noi moduri de ventilație care sincronizează nu doar timpul, ci și nivelurile de asistență pentru a se potrivi cu efortul pacientului. Ventilația cu asistare proporțională (VAP) și ventilația de asistare respiratorie ajustată neural (VAN) sunt două moduri destinate să ofere respirații asistate prin algoritmi ce încorporează nu doar presiunea, volumul și timpul, ci și rezistența respiratorie generală și complianța în cazul VAP și activitatea neurală a diafragmului în cazul VAN. Deși aceste moduri determină un sincronism mai bun pacient-ventilator, utilizarea lor practică în managementul zilnic al pacienților cu VM necesită studii suplimentare.

STRATEGII VENTILATORII PROTECTOARE

Oricare mod de VM este folosit în insuficiența respiratorie acută; dovezile de la mai multe studii controlate importante indică faptul că utilizarea unei abordări a ventilației protectoare ghidate de principiile subliniate mai târziu și rezumate în Fig. 26-1 este sigură și oferă cea mai bună șansă de rezultate bune:

1. Setați un volum curent țintit apropiat de 6 mL/kg pentru greutatea corporală ideală.
2. Preveniți presiunea de platou (presiunea statică în căile aeriene la sfârșitul inspirației) peste 30 cmH_2O.
3. Folosiți cea mai mică fracție posibilă de oxigen inspirat (FiO_2) pentru a menține $SaO_2 \geq 90\%$.
4. Ajustați PEEP pentru a menține permeabilitatea alveolară concomitent cu prevenția supradistensiei și închiderii/redeschiderii.

Odată cu aplicarea acestor tehnici, rata de mortalitate în rândul pacienților cu insuficiență respiratorie hipoxemică acută a scăzut la ~30% de la aproape 50% cu un deceniu în urmă.

MANAGEMENTUL PACIENTULUI

De îndată ce pacientul a fost stabilizat în ceea ce privește schimbul gazos, este inițiată terapia definitivă pentru procesul subiacent responsabil de insuficiența respiratorie. Modificările consecutive ale terapiei ventilatorii trebuie furnizate în paralel cu modificările statusului clinic al pacientului. De îndată ce este observată ameliorarea funcției respiratorii, prima prioritate este reducerea nivelului suportului ventilator mecanic. Pacienții cu suport ventilator total trebuie monitorizați frecvent în scopul trecerii pe un mod care permite dezobișnuirea de ventilator cât mai curând posibil. Protocoalele și liniile directoare care pot fi aplicate de personalul paramedical când specialiștii nu sunt disponibili au dovedit că au valoare în ceea ce privește scurtarea timpului de ventilație și de ședere în unitatea de terapie intensivă, cu rezultate foarte bune. Pacienții ale căror afecțiuni continuă să se deterioreze după inițierea suportului ventilator pot necesita creșterea cantității de O_2, PEEP sau unul din modurile alternative de ventilație.

SUSȚINEREA GENERALĂ ÎN TIMPUL VENTILAȚIEI

Pacienții care au început ventilația mecanică necesită de obicei sedare și analgezie pentru menținerea unui nivel acceptabil de confort. Deseori, acest lucru constă în

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

combinația unei benzodiazepine cu un opiaceu administrat intravenos. Medicația folosită în mod obișnuit pentru acest scop include lorazepam, midazolam, diazepam, morfină și fentanyl. Utilizarea suprasedării trebuie evitată în UTI. Într-adevăr, studiile recente care au evaluat efectul întreruperii zilnice a sedării la pacienții cu status ventilator ameliorat au arătat că aceasta conduce la scurtarea intervalului de timp pe ventilator și a spitalizării în UTI.

Pacienții imobilizați în UTI care sunt pe suport ventilator mecanic au risc crescut de tromboză venoasă profundă și ulcere de decubit. Pentru a preveni tromboza venoasă, sunt prescrise frecvent profilaxii sub formă de heparină subcutanată și/sau cizme de compresie pneumatică. Heparina fracționată cu greutate moleculară mică pare a fi la fel de eficientă în acest scop. Pentru a ajuta prevenirea ulcerelor de decubit, sunt utilizate modificări frecvente ale poziției corpului, saltele cu straturi moi și saltele pneumatice. La pacienții pe VM este indicată profilaxia leziunilor difuze ale mucoasei gastrointestinale. În acest scop au fost utilizați și par eficienți antagoniștii receptorilor histaminici (antagoniștii receptorilor H_2), antiacidele și agenții citoprotectori, precum Carafate (sucralfat). Ori de câte ori este posibil, trebuie inițiat și menținut suportul nutrițional prin alimentație enterală prin sondă nazogastrică sau orogastrică. Întârzierea golirii gastrice este comună la pacienții în stare critică aflați pe medicație sedativă, dar deseori răspund bine la agenți de promotilitate, precum metoclopramid. Nutriția parenterală este o alternativă a nutriției enterale la pacienții cu patologie gastrointestinală severă care necesită VM prelungită.

COMPLICAȚIILE VENTILAȚIEI MECANICE

Intubația endotraheală și ventilația mecanică au efecte directe și indirecte asupra plămânilor și căilor respiratorii superioare, sistemelor cardiovascular și gastrointestinal. Complicațiile pulmonare includ barotraumatismele, pneumonia nosocomială, toxicitatea oxigenului, stenoza traheală și decondiționarea mușchilor respiratori. Barotraumatismele și traumatismele volumetrice supradestind și distrug țesutul pulmonar; pot fi manifestate clinic prin emfizen interstițial, pneumomediastin, emfizem subcutanat sau pneumotorax și pot determina eliberarea citokinelor din țesuturile supradestinse, stimulând mai departe leziuni tisulare. Pneumotoraxul semnificativ clinic necesită tub de toracostomie. Pacienții intubați prezintă risc mare de pneumonie asociată ventilației (PAV) ca rezultat al aspirației din căile aeriene superioare prin mici scurgeri în jurul manșonului sondei endotraheale; cele mai obișnuite microorganisme responsabile pentru această afecțiune sunt *Pseudomonas aeruginosa*, tulpini enterice Gram-negative și *Staphilococcus aureus*. Deoarece această afecțiune este asociată cu rate de mortalitate mai mari, este recomandată inițierea precoce a antibioticelor empirice direcționate împotriva patogenilor probabili. *Hipotensiunea* rezultată ca urmare a presiunii intratoracice crescute cu întoarcere venoasă scăzută răspunde aproape întotdeauna la repleția volumului intravascular. La pacienții care sunt considerați a avea insuficiență respiratorie pe baza edemului alveolar, dar la care originea cardiacă sau pulmonară a edemului este neclară, monitorizarea hemodinamică cu cateter arterial pulmonar poate fi valoroasă în sprijinul clarificării cauzei edemului.

Efectele gastrointestinale ale ventilației cu presiune pozitivă includ ulcerul de stres și colestaza ușoară spre moderată.

DEZOBIȘNUIREA DE VENTILAȚIA MECANICĂ

Este important să se ia în considerare întreruperea ventilației mecanice de îndată ce afecțiunea respiratorie subiacentă începe să dispară. Deși capacitățile predictive ale multiplelor variabile clinice și fiziologice au fost explorate, consensul pentru dezobișnuire include următoarele recomandări: (1) leziune pulmonară stabilă/în curs de rezoluție, (2) schimbul gazos este adecvat cu PEEP/FiO_2 mic (<8 cmH_2O și FiO_2 <0,5), (3) variabilele hemodinamice sunt stabile (pacientului este fără medicație vasopresoare) și (4) pacientul este capabil de inițierea respirațiilor spontane. Această „verificare" trebuie făcută cel puțin zilnic. Dacă pacientul este considerat capabil de începerea dezobișnuirii, recomandarea grupului de lucru este să se realizeze un test de respirație spontană (TRS), deoarece mai multe studii randomizate susțin importanța acestei abordări (Fig. 26-2). TRS implică evaluarea integrată a pacientului în timpul respirațiilor spontane cu suport ventilator redus sau absent. TRS este de obicei implementat cu o piesă în T folosind 1-5 cmH_2O CPAP sau o piesă în T cu 5-7 cmH_2O sau VSP de la ventilator pentru a compensa rezistența sondei endotraheale. De îndată ce s-a hotărât că pacientul poate respira spontan, trebuie luată decizia de îndepărtare a căii aeriene artificiale; acest lucru trebuie făcut doar când se concluzionează că pacientul are capacitatea de a-și proteja căile respiratorii, că este capabil să tușească și să elimine secrețiile și este suficient de alert pentru a urma comenzile. În plus, trebuie avuți în vedere alți factori, precum posibila dificultate de a înlocui sonda, dacă se anticipează aceasta. Dacă se suspectează dificultăți la nivelul căilor aeriene superioare, interniștii susțin evaluarea folosind testul „de scurgere pe lângă manșon" (evaluarea prezenței mișcării aerului în jurul manșonului dezumflat al sondei endotraheale). În ciuda aplicării tuturor acestor metode, ~10-15% din pacienții extubați necesită reintubare. Mai multe studii sugerează că VNI poate fi folosită pentru a preveni reintubarea; aceasta a fost utilă mai ales la pacienții cu insuficiență ventilatorie secundară exacerbării BPOC. În acest grup, extubarea precoce cu folosirea VNI profilactice a dat rezultate bune. Utilizarea VNI pentru a facilita dezobișnuirea în alte cazuri nu este indicată în prezent.

Ventilația mecanică prelungită și traheostomia

Între 5 și 13% din pacienții pe VM vor necesita VM prelungită (>21 de zile). La aceștia, personalul de la terapie

Scanned with OKEN Scanner

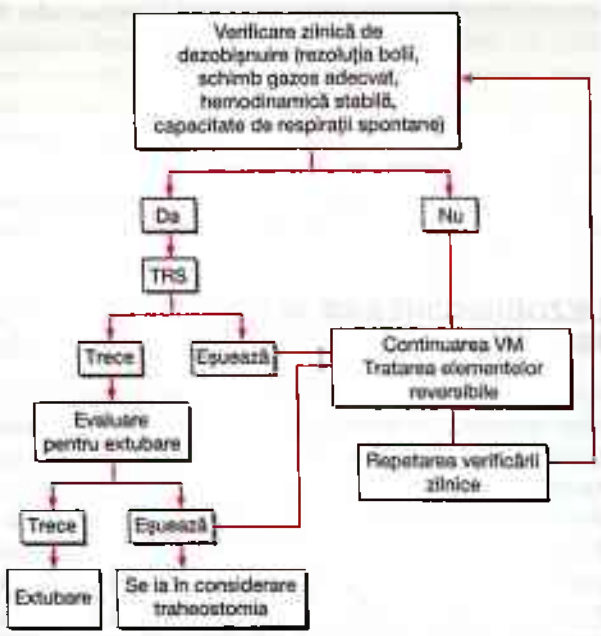


FIGURA 26-2
Grafic de ghidare a abordării zilnice a managementului pacienților la care se ia în considerare dezobișnuirea de ventilația mecanică. Dacă pacientul eșuează în încercările de extubare, trebuie luată în considerare traheostomia.

intensivă trebuie să ia decizia dacă și când să efectueze traheostomia. Această decizie este bazată individual pe riscul și beneficiile traheostomiei și intubării prelungite și pe preferințele pacientului și rezultatele clinice așteptate. Se consideră că traheostomia este mai confortabilă, necesită mai puțină sedare și oferă căi aeriene mai sigure și pare a reduce timpul de dezobișnuire. Totuși, traheostomia comportă risc de complicații, care apar în 5-40% din aceste proceduri și includ sângerare, stop cardiopulmonar, hipoxie din cauza pierderii căilor respiratorii, afectare structurală, pneumotorax postoperator, pneumomediastin și infecția plăgii. La pacienții cu traheostomie pe termen lung, stenoza traheală, granulația și eroziunea arterei nenumite sunt complicații complexe. Este în general agreat faptul că, dacă un pacient necesită VM pentru mai mult de 10-14 zile, traheostomia este indicată și trebuie planificată în condiții optime. Dacă este realizată la marginea patului sau ca procedură operatorie, depinde de resursele locale și experiență. 5-10% din pacienți sunt considerați incapabili de a se dezobișnui de VM în UTI. Acești pacienți pot beneficia de transferul în unități speciale cu abordări multidisciplinare, inclusiv optimizarea nutriției, terapie fizică, cu reabilitare și metode mai lente de dezobișnuire, inclusiv VOIS cu VSP, conducând la până la 30% dezobișnuire cu succes. Din păcate, aproape 2% din pacienții ventilați pot rămâne incapabili să se dezobișnuiască și pot deveni dependenți de suportul ventilator pentru menținerea vieții. Cei mai mulți dintre acești pacienți rămân în instituții de îngrijire cronică, deși cei cu situație financiară bună și suport familial pot avea o viață împlinită la domiciliu, cu ventilație mecanică.

MULȚUMIRI

Fragmente din acest capitol au fost reținute din lucrarea autorului anterior, Edward Ingenito, MD.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 27

ABORDAREA PACIENTULUI CU ȘOC

Ronald V. Maier

Șocul este sindromul clinic ce rezultă în urma perfuziei tisulare inadecvate. Indiferent de cauză, dezechilibrul dintre furnizarea și necesarul de oxigen, indus de hipoperfuzie, duce la disfuncție celulară. Lezarea celulară creată de livrarea inadecvată de oxigen și substanțe nutritive determină producerea și eliberarea patternurilor moleculare asociate cu distrucția (DAMP sau „semnale de alarmă") și a mediatorilor inflamatori, care compromit mai departe perfuzia prin modificări funcționale și structurale ale microvascularizației. Aceasta duce la un cerc vicios în care perfuzia afectată este responsabilă de leziunile celulare ce cauzează la rândul lor distribuția necorespunzătoare a fluxului sangvin, compromițând astfel perfuzia celulară; aceasta din urmă determină în final insuficiența multiplă de organe (MOF), iar dacă procesul nu este întrerupt, conduce la deces. Manifestările clinice ale șocului sunt parțial și rezultatul reacțiilor neuroendocrine autonome la hipoperfuzie, precum și al afectării funcționării organelor induse de disfuncția celulară severă (Fig. 27-1).

Când furnizarea inadecvată de oxigen este foarte severă și/sau persistentă și duce la leziuni celulare ireversibile, doar restaurarea rapidă a aportului de oxigen poate inversa progresia stării de șoc. Abordarea fundamentală a managementului acestei stări constă așadar în recunoașterea șocului clar și iminent în cel mai scurt timp și în intervenția de urgență pentru refacerea perfuziei. Aceasta necesită de cele mai multe ori expansiunea sau reexpansiunea volumului sangvin intravascular. Simultan, trebuie realizat controlul

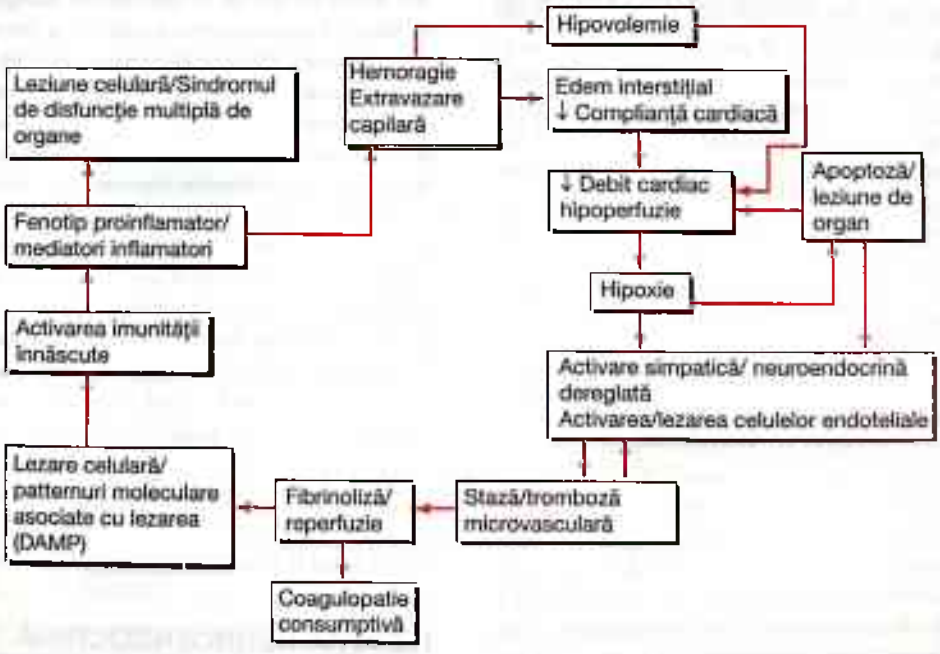


FIGURA 27-1
Cercul vicios indus de șoc.

TABELUL 27-1

CLASIFICAREA ŞOCULUI

Hipovolemic	Septic
Traumatic	Hiperdinamic (precoce)
Cardiogen	Hipodinamic (tardiv)
Intrinsec	Neurogen
Compresiv	Hiposuprarenalian

oricărui proces patologic generator (ex. hemoragie continuă, disfuncție cardiacă sau infecție).

Şocul clinic este însoțit în mod obișnuit de hipotensiune arterială (tensiunea arterială medie TAM <60 mmHg la pacienții normotensivi). S-au dezvoltat multiple scheme de clasificare în încercarea de a sintetiza procesele aparent diferite ce conduc la șoc. Aderarea strictă la o schemă de clasificare poate fi dificilă din punct de vedere clinic, din cauza combinației frecvente a două sau mai multe cauze de șoc la orice pacient, dar clasificarea din **Tabelul 27-1** oferă un punct de referință util pentru discutarea și diferențierea ulterioară a proceselor de bază.

PATOGENEZĂ ŞI REACȚIA ORGANELOR

MICROCIRCULAȚIA

În mod normal, când debitul cardiac scade, rezistența vasculară sistemică crește pentru a menține tensiunea arterială adecvată în vederea perfuzării cordului și creierului, în detrimentul altor țesuturi și organe precum mușchii, tegumentul și în special tractul gastrointestinal. Rezistența vasculară sistemică este determinată în primul rând de diametrul lumenului arteriolelor. Ratele metabolice ale cordului și creierului sunt mari, iar depozitele lor de substrat energetic sunt scăzute. Aceste organe sunt foarte dependente de un aport continuu de oxigen și nutrienți, și niciunul nu tolerează perioade mai lungi de câteva minute de ischemie severă. Autoreglarea (menținerea fluxului sangvin într-un interval de valori ale presiunii de perfuzie) este critică pentru susținerea perfuziei cerebrale și coronariene, în ciuda hipotensiunii semnificative. Însă, când TAM scade sub 60 mmHg, fluxul sangvin către aceste organe scade, iar funcția lor se deteriorează.

Mușchii netezi arteriolari au atât receptori α-, cât și β-adrenergici. α_1 receptorii mediază vasoconstricția, pe când cei β_2 mediază vasodilatația. Fibrele simpatice eferente eliberează norepinefrină, ce acționează în primul rând asupra receptorilor α_1, fiind una din reacțiile fundamentale compensatorii la scăderea presiunii de perfuzie. Alte substanțe vasoconstrictoare care cresc în cele mai multe forme de șoc sunt angiotensina II, vasopresina, endotelina 1 și tromboxanul A_2. Atât epinefrina, cât și norepinefrina sunt eliberate de medulosuprarenală, iar concentrația acestor catecolamine în circulația sangvină crește. Vasodilatatoarele circulante în șoc includ prostaciclina (prostaglandina PG I_2), oxidul nitric (NO) și, important, produșii metabolismului local precum adenozina, care adecvează fluxul la necesitățile metabolice tisulare. Echilibrul dintre aceste variate influențe vasoconstrictoare și vasodilatatoare care acționează asupra microcirculației determină perfuzia locală.

Transportul la celule depinde de: fluxul microcirculației, permeabilitatea capilară, difuziunea oxigenului, dioxidului de carbon, nutrienților și produșilor de metabolism prin interstițiu și schimbul acestora prin membranele celulare. Deteriorarea microcirculației, care este esențială în cadrul reacțiilor fiziopatologice în stadiile tardive ale tuturor formelor de șoc, duce la afectarea metabolismului celular, care este responsabil în ultimă instanță de insuficiența de organ.

Reacția endogenă la hipovolemie ușoară sau moderată este o încercare de refacere a volumului intravascular prin alterarea presiunii hidrostatice și a osmolarității. Constricția arteriolelor duce la reducerea presiunii hidrostatice capilare și a numărului de paturi capilare perfuzate, limitând astfel suprafața capilară de filtrare. Când filtrarea este scăzută, în timp ce presiunea oncotică intravasculară rămâne constantă sau crește, se produce o reabsorbție netă de lichid în patul vascular, în acord cu legea Starling referitoare la schimbul de lichid între interstițiu și capilare. Modificările metabolice (inclusiv hiperglicemia și creșterile nivelurilor produșilor glicolizei, lipolizei sau proteolizei) măresc osmolaritatea extracelulară, ducând la un gradient osmotic ce crește volumul interstițial și intravascular în defavoarea celui intracelular.

REACȚIILE CELULARE

Transportul interstițial de nutrienți este afectat în șoc, ducând la un declin al depozitelor energetice intracelulare de fosfați. Disfuncția mitocondrială și decuplarea fosforilării oxidative sunt cele mai frecvente cauze ale scăderii cantității de adenozin trifosfat (ATP). Drept consecință, acolo există o acumulare de ioni de hidrogen, lactat și alți produși ai metabolismului anaerob. Pe măsură ce șocul progresează, metaboliții vasodilatatori depășesc tonusul vasomotor, generând ulterior hipotensiune și hipoperfuzie. Disfuncția membranelor celulare reprezintă calea fiziopatologică terminală comună variatelor forme de șoc. Potențialul transmembranar celular normal scade și există o creștere asociată a sodiului și a apei intracelulare, ce conduce la turgescență celulară care interferează cu perfuzia microvasculară. Într-unul din stadiile preterminale există și pierderea homeostaziei calciului prin canalele membranare, odată cu invadarea acestuia intracelular, concomitent cu hipocalcemie extracelulară. Există dovezi și pentru pierderea de celule prin apoptoză (moartea celulară programată) extinsă, dar selectivă, contribuind astfel la insuficiență de organ și imunitară.

REACȚIA NEUROENDOCRINĂ

Hipovolemia, hipotensiunea și hipoxia sunt detectate de baroreceptori și chemoreceptori, ce contribuie la

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

răspunsul autonom care încearcă să refacă volumul sangvin, să mențină perfuzia centrală și să mobilizeze substraturile metabolice. Hipotensiunea dezinhibă centrul vasomotor, rezultând creșterea eferenților adrenergice și scăderea activității vagale. Eliberarea de norepinefrină din neuronii adrenergici induce vasoconstricție splahnică și periferică semnificative, ce contribuie major la menținerea perfuziei centrale. În schimb, activitatea vagală redusă crește frecvența cardiacă și debitul cardiac. Diminuarea activității vagale este recunoscută și pentru stimularea răspunsului inflamator imunitar înnăscut. Efectele epinefrinei circulante eliberate de medulosuprarenale în șoc sunt în mare parte metabolice, determinând creșterea glicogenolizei și gluconeogenezei și reducerea eliberării de insulină de către pancreas. Însă epinefrina inhibă și producția, și eliberarea mediatorilor inflamației prin stimularea receptorilor β_2-adrenergici de pe celulele imunității înnăscute.

Durerea severă sau alte cauze de stres determină eliberarea de hormon adrenocorticotrop (ACTH) de către hipotalamus. Acesta stimulează secreția de cortizol, ce contribuie la scăderea absorbției de glucoză și aminoacizi în periferie, accentuează lipoliza și crește gluconeogeneza. Secreția pancreatică mărită de glucagon în timpul stresului accelerează gluconeogeneza hepatică și crește glicemia. Aceste modificări hormonale acționează sinergic pentru a crește glucoza sangvină necesară pentru metabolismul tisular selectiv și pentru menținerea volumului sangvin. Recent s-a dovedit că mulți pacienți cu afecțiuni critice au niveluri plasmatice de cortizol scăzute și un răspuns inadecvat la stimularea cu ACTH, care sunt corelate cu scăderea supraviețuirii. Importanța răspunsului cortizolului la stres este ilustrat de colapsul circulator accentuat ce apare la pacienții cu insuficiență corticosuprarenaliană.

Eliberarea de renină crește ca răspuns la descărcarea adrenergică și reducerea perfuziei în aparatul juxtaglomerular renal. Renina induce formarea de angiotensină I, care este convertită la angiotensină II, un vasoconstrictor extrem de potent și stimulator al eliberării de aldosteron de către cortexul suprarenalelor și de vasopresină de către hipofiza posterioară. Aldosteronul contribuie la menținerea volumului intravascular prin accentuarea reabsorbției tubulare de sodiu, determinând eliminarea unei cantități reduse de urină concentrată, fără sodiu. Vasopresina acționează direct pe mușchii netezi vasculari, contribuind la vasoconstricție, și stimulează reabsorbția de apă la nivelul tubilor distali renali.

REACȚIA CARDIOVASCULARĂ

Trei variabile sunt extrem de importante în controlarea volumului sistolic: umplerea ventriculară (presarcina), rezistența la ejecția ventriculară (postsarcina) și contractilitatea miocardică. Debitul cardiac, determinantul major al perfuziei tisulare, este produsul volumului sistolic și al frecvenței cardiace. Hipovolemia determină scăderea presarcinii ventriculare, care, la rândul ei, reduce volumul sistolic. Creșterea frecvenței cardiace este un mecanism compensator util, dar limitat pentru menținerea debitului cardiac. Reducerea complianței miocardice indusă de șoc este frecventă, scăzând volumul ventricular telediastolic și accentuând volumul sistolic la orice presiune de umplere ventriculară dată. Refacerea volumului intravascular poate determina revenirea la normal a volumului sistolic, dar doar la presiuni de umplere ridicate. Acestea stimulează peptidul natriuretic cerebral (BNP) să secrete sodiu și volum pentru a diminua presiunea asupra cordului. Nivelurile de BNP sunt corelate cu efectele produse de stresul sever. În plus, septicemia, ischemia, infarctul miocardic, traumatismele tisulare severe, hipotermia, anestezia generală, hipotensiunea arterială prelungită și acidoza pot afecta și ele contractilitatea miocardică și reduce astfel volumul sistolic la orice volum ventricular telediastolic dat. Rezistența la ejecția ventriculară este influențată semnificativ de rezistența vasculară sistemică, crescută în cele mai multe forme de șoc. Însă rezistența scade în stadiul precoce hiperdinamic al șocului septic (Cap. 28) sau neurogen, astfel permițând inițial debitului cardiac să fie menținut sau crescut.

Sistemul venos conține aproape două treimi din volumul sangvin total circulant, cel mai mult în venele mici, și servește drept rezervor dinamic de autoperfuzie cu sânge. Venoconstricția activă, ca o consecință a activității α-adrenergice, este un mecanism compensator important pentru menținerea întoarcerii venoase și deci a umplerii ventriculare în timpul șocului. Pe de altă parte, dilatarea venoasă, așa cum apare în șocul neurogen, reduce umplerea ventriculară și, în consecință, volumul sistolic și potențial debitul cardiac.

REACȚIA PULMONARĂ

Răspunsul patului vascular pulmonar la șoc este asemănător cu cel general, iar creșterea relativă a rezistenței vasculare pulmonare, în special în șocul septic, o poate întrece pe cea sistemică, ducând la insuficiență cardiacă dreaptă. Tahipneea indusă de șoc reduce volumul curent și crește atât spațiul mort, cât și debitul ventilator. Hipoxia relativă și tahipneea subsecventă induc alcaloză respiratorie. Clinostatismul și restricția involuntară a ventilației determinată de durere reduc capacitatea reziduală funcțională și pot duce la atelectazie. Șocul, și în special generarea de radicali oxidanți induși de resuscitare, este recunoscut drept cauză majoră a leziunilor pulmonare acute și a sindromului de detresă respiratorie acută (ARDS) subsecvent (Cap. 29). Aceste afecțiuni sunt caracterizate prin edem pulmonar noncardiogen secundar leziunilor difuze endoteliale ale capilarelor pulmonare și epiteliale alveolare, hipoxemie și infiltrate pulmonare difuze bilaterale. Hipoxemia rezultă din perfuzia unor alveole subventilate și neventilate. Diminuarea surfactantului și volumului pulmonar în combinație cu creșterea edemului alveolar și interstițial reduce complianța pulmonară. Travaliul respirator și necesarul de oxigen al mușchilor respiratori cresc.

Scanned with OKEN Scanner

REACȚIA RENALĂ

Leziunile renale acute, o complicație severă a șocului și hipoperfuziei, apar mai puțin frecvent decât odinioară din cauza repleției volemice precoce agresive. Necroza tubulară acută este astăzi mai frecvent întâlnită ca rezultat al interacțiunii dintre șoc, septicemie, administrarea de agenți nefrotoxici (ex. aminoglicozide, substanțe de contrast) și rabdomioliză; cea din urmă poate fi extrem de severă în traumatismele mușchilor scheletici. Răspunsul fiziologic al rinichiului la hipoperfuzie este de a conserva sarea și apa. Pe lângă fluxul sangvin renal scăzut, și rezistența arteriolelor aferente contribuie la scăderea ratei de filtrare glomerulară, care, împreună cu nivelul crescut de aldosteron și vasopresină, este responsabilă de reducerea formării urinei. Leziunile toxice determină necroza epiteliului tubular și obstrucția tubulară de către reziduurile celulare și refluarea filtratului. Depleția depozitelor de ATP renal ce apare în caz de hipoperfuzie renală prelungită contribuie la accentuarea subsecventă a disfuncției renale.

DEREGLĂRILE METABOLICE

În timpul șocului există o întrerupere a ciclurilor metabolice normale ale carbohidraților, lipidelor și proteinelor. Prin ciclul acidului citric, alanina în combinație cu lactatul, ce este convertit din piruvat în periferie, în prezența privării de oxigen, accentuează producția hepatică de glucoză. Cu o disponibilitate scăzută de oxigen, scindarea glucozei la piruvat și apoi lactat, reprezintă o metabolizare ineficientă a substratului cu producție minimă de energie. Raportul lactat/piruvat plasmatic crescut este de preferat față de lactat în sine, ca o măsură a metabolismului anaerob, și reflectă perfuzia tisulară inadecvată. Clearance-ul scăzut al trigliceridelor exogene cuplat cu lipogeneza hepatică crescută determină o creștere semnificativă a concentrației trigliceridelor serice. Catabolismul proteic crește și el ca substrat energetic, balanța azotului este negativă și, dacă procesul este prelungit, se produce chiar pierdere musculară severă.

REACȚIILE INFLAMATORII

Activarea unei rețele extinse de sisteme de mediatori proinflamatori de către sistemul imunitar înnăscut are un rol extrem de important în evoluția șocului și contribuie major la apariția lezării, disfuncției (MOD) și insuficienței (MOF) multiple de organe (Fig. 27-2). În cazul celor care supraviețuiesc lezării acute, există o reacție endogenă de contrareglare prelungită pentru a „închide" sau echilibra reacția proinflamatorie excesivă. Dacă echilibrul este restabilit, pacientul se simte bine, însă dacă răspunsul este excesiv, imunitatea adaptativă este deprimată, iar pacientul devine susceptibil la infecții nosocomiale secundare, ceea ce poate conduce la reacție inflamatorie și insuficiență multiplă de organe tardivă.

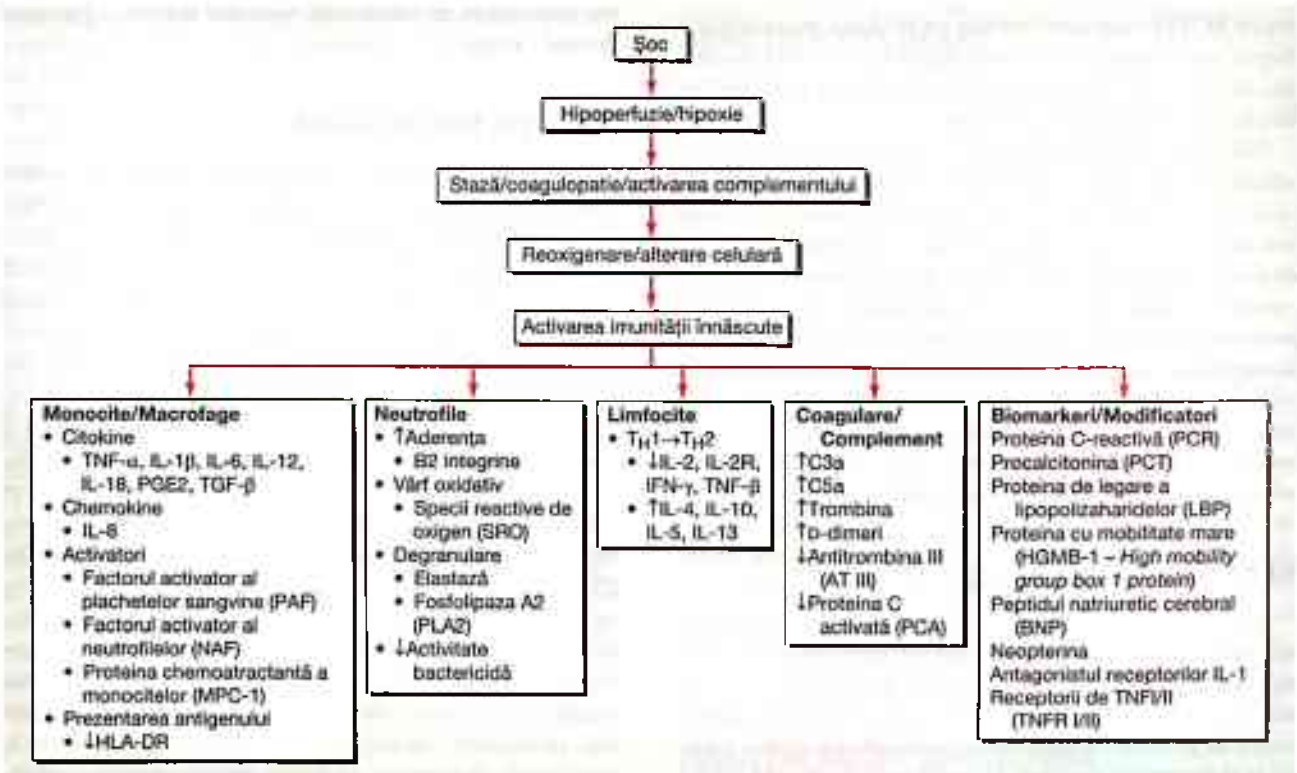


FIGURA 27-2
Schema reacției imuno-inflamatorii a gazdei la șoc

Scanned with OKEN Scanner

Multipli mediatori umorali sunt activați în timpul șocului și al leziunilor tisulare. Cascada complementului, activată prin ambele căi, clasică și alternativă, generează anafilatoxinele C3a și C5a. Fixarea directă a complementului la țesuturile afectate poate duce la atacul complexului C5-C9, producând distrugeri celulare și mai mari. Activarea cascadei coagulării (Cap. 39) cauzează tromboză microvasculară, cu fibrinoliză subsecventă, ce duce la episoade repetate de ischemie și reperfuzie. Componente ale sistemului de coagulare (trombina) sunt mediatori proinflamatori puternici ce determină expresia moleculelor de aderiune pe celulele endoteliale și activarea neutrofilelor, cu apariția leziunilor microvasculare în final. Coagularea activează și cascada kalicreină-kininogen, contribuind la hipotensiune.

Eicosanoidele sunt substanțe vasoactive și imunomodulatoare produse de metabolismul acidului arahidonic, din care fac parte prostaglandinele derivate din ciclooxigenază (PG), tromboxanul A_2, precum și leucotrienele derivate din lipooxigenază și lipoxinele. Tromboxanul A_2 este un vasoconstrictor puternic ce contribuie la hipertensiunea pulmonară și necroza tubulară acută din șoc. PGI_2 și PGE_2 sunt vasodilatatoare puternice care accentuează permeabilitatea capilară și apariția edemului. Cisteinil-leucotrienele LTC_4 și LTD_4 sunt mediatori importanți ai sechelelor vasculare din anafilaxie, precum și ai stărilor de șoc rezultate din septicemie sau lezarea tisulară. LTB_4 atrage puternic neutrofilele și este secretagog, stimulând formarea speciilor reactive de oxigen. Factorul activator al plachetelor, un mediator fosfolipidic ce conține arahidonil, legat de eter, determină vasoconstricție pulmonară, bronhoconstricție, vasodilatație sistemică, creșterea permeabilității capilare și pregătirea macrofagelor și neutrofilelor pentru a produce niveluri crescute de mediatori inflamatori.

Factorul de necroză tumorală alfa (TNF α), produs de macrofagele activate, reproduce multe componente ale stării de șoc, inclusiv hipotensiune, acidoză lactică și insuficiență respiratorie. Interleukina 1β (IL-1β), original cunoscută și ca „pirogenul endogen" și produsă de macrofagele fixate în țesuturi, este critică pentru răspunsul inflamator. Ambele sunt semnificativ crescute imediat după traumatism și șoc. IL-6, produsă de asemenea predominant de macrofage, are un răspuns maxim puțin întârziat, dar este cel mai bun predictor singular al recuperării pe termen lung și al apariției insuficienței multiple de organe după șoc. Citokinele precum IL-8 atrag și activează puternic neutrofilele pentru a stimula moleculele de aderiune și a declanșa agregarea, aderența acestora și alterarea endoteliului vascular. În timp ce endoteliul produce în mod normal niveluri scăzute de monoxid de azot, răspunsul inflamator stimulează forma indusă a NO sintazei (iNOS), ce este supraexprimată și produce radicali liberi toxici derivați din oxigen și nitrozil, care contribuie la răspunsul cardiovascular hiperdinamic și alterările tisulare în septicemie.

Multiple celule inflamatorii, incluzând neutrofilele, macrofagele și trombocitele, contribuie major la leziunile induse de inflamație. Marginația neutrofilelor activate în microcirculație este un fenomen frecvent întâlnit în șoc, determinând leziuni secundare din cauza eliberării radicalilor liberi de oxigen, lipazelor, mai ales PLA2, și proteazelor. Eliberarea unor mari cantități de intermediari/specii reactive de oxigen (ROI/ROS) consumă rapid antioxidanții endogeni esențiali și generează leziuni difuze produse de radicalii de oxigen. Eforturile mai noi de a controla ischemia/reperfuzia constau în tratamentul cu monoxid de carbon, acid sulfhidric sau alți agenți ce reduc stresul oxidativ. Macrofagele fixate în țesuturi produc în mod virtual toți mediatorii importanți ai inflamației și dirijează progresia și durata reacției inflamatorii. O sursă majoră de activare a monocitelor/macrofagelor este prin intermediul receptorilor bine conservați membranari *toll-like* (TLR) ce recunosc DAMP, precum HMGB-1, și al patternurilor moleculare asociate patogenilor (PAMP), precum endotoxinele eliberate după leziunea tisulară, și respectiv de microorganismele patogene. Receptorii *toll-like* par să fie importanți și în cazul inflamației cronice din boala Crohn, colita ulcerativă și rejecția de transplant. Variabilitatea răspunsului individual este o predispoziție genetică cauzată parțial de polimorfismul unei singure nucleotide (SNP) în cadrul secvențelor genetice care afectează funcția și producția diverșilor mediatorilor inflamatori.

TRATAMENT Șocul

MONITORIZAREA Pacienții în șoc necesită îngrijiri în secția de terapie intensivă. Este necesară evaluarea atentă și continuă a statusului fiziologic. Tensiunea arterială prin linie venoasă, pulsul și frecvența respiratorie trebuie monitorizate încontinuu. Un cateter Foley ar trebui introdus pentru a urmări fluxul urinar; statusul mental trebuie evaluat frecvent. Pacienții sedați trebuie treziți (pauza de medicamente) zilnic pentru evaluarea statusului neurologic și scurtarea duratei de suport ventilator mecanic.

Există o controversă neîncetată legată de indicațiile utilizării cateterului la nivelul arterei pulmonare (PAC, cateter Swan-Ganz). Cei mai mulți pacienți din UTI pot fi tratați în siguranță fără folosirea PAC. Cu toate acestea, în șocul cu pierderi sangvine semnificative, modificări lichidiene și disfuncție cardiacă preexistentă, un PAC este util. Acesta este aplicat percutanat prin artera subclaviculară sau vena jugulară, prin circulația venoasă centrală și cordul drept până în artera pulmonară. Există căi de intrare atât proximal în atriul drept, cât și distal în artera pulmonară pentru a oferi acces pentru perfuzii și determinările debitului cardiac. Sunt măsurate presiunile din atriul drept și artera pulmonară (PAP), iar presiunea capilară pulmonară blocată (PCPB) servește ca o aproximare a presiunii atriale stângi. Parametrii hemodinamici normali sunt arătați în **Tabelul 27-2.**

Debitul cardiac este determinat prin tehnica termodiluției și pot fi utilizați termistori cu rezoluție mare

pentru a determina volumul ventricular drept telediastolic, în vederea monitorizării ulterioare a răspunsului cordului drept la refacerea lichidelor. Un PAC cu un orificiu pentru oximetru oferă un avantaj în plus pentru monitorizarea saturației oxigenului în sângele venos mixt, parametru important al perfuziei tisulare generale. Rezistența vasculară pulmonară și sistemică sunt calculate ca raportul dintre scăderea de presiune de-a lungul paturilor vasculare și debitul cardiac. Determinarea conținutului de oxigen în sângele venos și arterial împreună cu debitul cardiac și concentrația de hemoglobină permit calcularea aportului de oxigen, a consumului acestuia și a ratei de extracție a oxigenului (**Tabelul 27-3**). Tiparele hemodinamice asociate cu diverse forme de șoc sunt arătate în **Tabelul 27-4**.

În revenirea din șoc sunt critice restaurarea perfuziei tisulare și optimizarea rapidă a aportului de oxigen, a hemodinamicii și a funcției cardiace. Un scop acceptabil al terapiei este de a obține o saturație de oxigen în sângele venos mixt și un raport de extracție a oxigenului arteriovenos normale. Pentru a mări furnizarea de oxigen este nevoie de creșterea simultană sau separată a masei totale de hematii, a saturației arteriale de oxigen și a debitului cardiac. O creștere a livrării de oxigen fără creșterea consumului acestuia implică faptul că disponibilitatea

TABELUL 27-2

PARAMETRII HEMODINAMICI NORMALI

PARAMETRU	CALCULARE	VALORI NORMALE
Debitul cardiac (DC)	VS × FC	4-8 L/min
Indexul cardiac (IC)	DC/SC	2,6-4,2 (L/min)/m^2
Volumul sistolic (bătaie) (VS)	DC/FC	50-100 mL/bătaie
Rezistența vasculară sistemică (RVS)	([TAM – PAD]/DC) × 80	700-1600 dyni · s/cm^5
Rezistența vasculară pulmonară (RVP)	([PAP_m – PCPB]/DC) × 80	20-130 dyni · s/cm^5
Lucrul mecanic sistolic al ventriculului stâng (LMSVS)	VS(TAM – PCPB) × 0,0136	60-80 g-m/bătaie
Lucrul mecanic sistolic al ventriculului drept (LMSVD)	VS(PAP_m – PCPB)	10-15 g-m/bătaie

Abrevieri: SC, suprafață corporală; FC, frecvența cardiacă; TAM, tensiunea arterială medie; PAP_m, presiunea arterială pulmonară medie; PCPB, presiunea capilară pulmonară blocată; PAD, presiunea atrială dreaptă.

TABELUL 27-3

CALCULAREA TRANSPORTULUI OXIGENULUI

PARAMETRU	CALCULARE	VALORI NORMALE
Capacitatea hemoglobinei de a transporta O_2		1,39 mL/g
Concentrația plasmatică a O_2		P_{O_2} × 0,0031
Concentrația arterială a O_2 (Cao_2)	1,39 Sao_2 + 0,0031 Pao_2	20 vol%
Concentrația venoasă a O_2 (Cvo_2)	1,39 Svo_2 + 0,0031 Pvo_2	15,5 vol%
Diferența arteriovenoasă a O_2 (Cao_2 – Cvo_2)	1,39 (Sao_2 – Svo_2) 0,0031 (Pao_2 – Pvo_2)	3,5 vol%
Livrarea de O_2 (Do_2)	Cao_2 × CO (L/min) × 10 (dL/L) 1.39 Sao_2 × CO × 10	800-1600 mL/min
Aportul de O_2 (V_{O_2})	(Cao_2 – Cvo_2) × CO × 10 1,39 (Sao_2 – Svo_2) × CO × 10	150-400 mL/min
Indexul de livrare a O_2 (Do_2 I)	D_{O_2}/SC	520-720 (mL/min)/m^2
Indexul de aport de O_2 (Vo_2I)	V_{O_2}/SC	115-165 (mL/min)/m^2
Fracția de extracție a O_2 (FEo_2)	(1 – [Vo_2/Do_2]) × 100	22-32%

Abrevieri: SC, suprafața corporală; DC, debitul cardiac, Po_2, presiunea parțială a oxigenului; Pao_2, presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial; Pvo_2, presiunea parțială a oxigenului în sângele venos; Sao_2, saturația hemoglobinei cu O_2 în sângele arterial; Svo_2 saturația hemoglobinei cu O_2 în sângele venos.

de oxigen este adecvată și consumul nu este dependent de fluxul sangvin. În schimb, o mărire a consumului de oxigen cu o creștere a livrării acestuia implică faptul că aprovizionarea cu oxigen nu a fost adecvată. Oricum, se cere o interpretare precaută din cauza legăturii între furnizarea crescută de oxigen, travaliul cardiac și consumul de oxigen. O reducere a rezistenței vasculare sistemice acompaniată de un debit cardiac crescut indică faptul că se inversează vasoconstricția compensatorie, datorită îmbunătățirii perfuziei tisulare. Determinarea efectului expansiunii volumului sangvin pas cu pas asupra performanței cardiace permite identificarea presarcinii optime (legea lui Starling). Algoritmul pentru resuscitarea pacientului în șoc este arătat în **Fig. 27-3**.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 27-4

CARACTERISTICILE FIZIOLOGICE ALE DIVERSELOR FORME DE ȘOC

TIPUL DE ȘOC	PVC ȘI PCPB	DEBITUL CARDIAC	REZISTENȚA VASCULARĂ SISTEMICĂ	SATURAȚIA VENOASĂ ÎN O_2
Hipovolemic	↓	↓	↑	↓
Cardiogen	↑	↓	↑	↓
Septic				
Hiperdinamic	↓↑	↑	↓	↑
Hipodinamic	↓↑	↓	↑	↑↓
Traumatic	↓	↓↑	↑↓	↓
Neurogen	↓	↓	↓	↓
Hiposuprarenalian	↓↑	↓	=↓	↓

Abrevieri: PVC, presiunea venoasă centrală; PCPB, presiunea capilară pulmonară blocată.

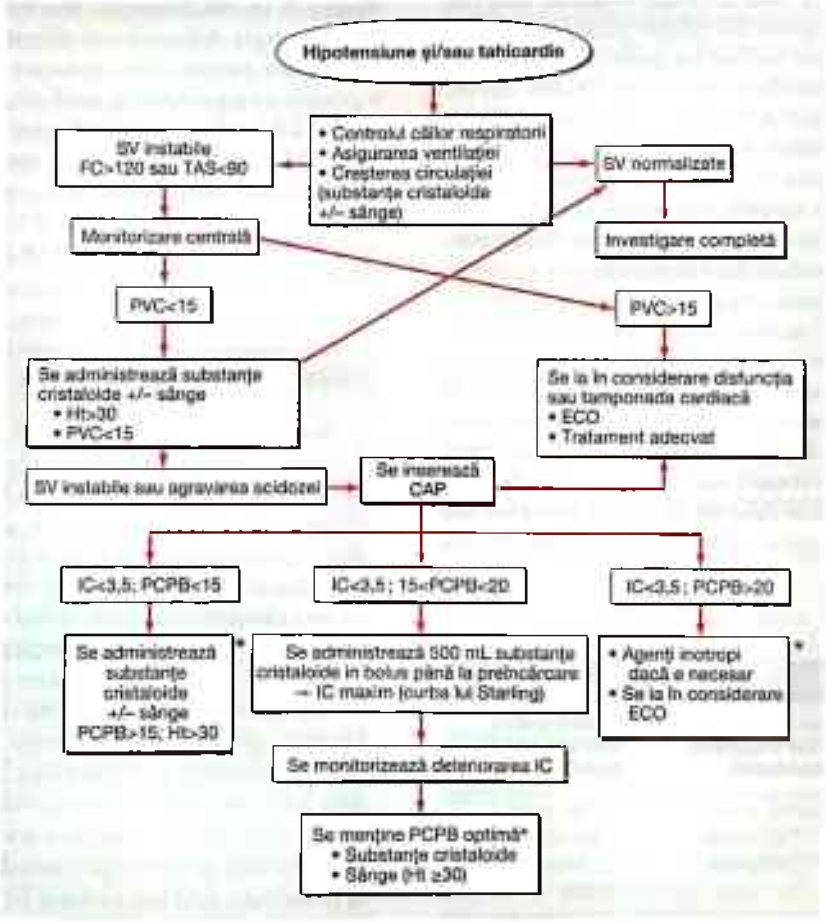


FIGURA 27-3

Algoritm pentru resuscitarea pacientului în șoc. Monitorizarea SVo_2, SVRI și RVEDVI ca markeri adiționali de corecție pentru perfuzie și hipovolemie. Se ia în considerare ajustarea în legătură cu vârsta a CI, SVo_2, saturației cu oxigen a hemoglobinei în sângele venos. SVRI, indexul de rezistență vasculară sistemică, RVEDVI, indexul de volum telediastolic ventricular drept; IC, index cardiac (L/min) per m^2; PVC, presiunea venoasă centrală; ECO, ecocardiogramă; Ht, hematocrit; FC, frecvența cardiacă; CAP, cateter în artera pulmonară; PCPB, presiunea (mmHg) capilară pulmonară blocată; TAS – tensiunea arterială sistolică; SV, semne vitale.

ȘOCUL HIPOVOLEMIC

Cea mai frecventă formă de șoc rezultă fie prin pierderea masei de hematii și a plasmei prin hemoragie, fie prin pierderea doar a volumului plasmatic din cauza sechestrării extravasculare a lichidelor sau a pierderilor gastrointestinale, urinare și imperceptibile. Semnele și simptomele șocului hipovolemic nonhemoragic sunt aceleași cu cele din șocul hemoragic, deși pot avea un debut mai insidios. Răspunsul fiziologic normal la hipovolemie este de a menține perfuzia creierului și a cordului în timp ce se încearcă refacerea eficientă a volumului sangvin circulant. Apare o creștere a activității simpatice, hiperventilație, colapsul vaselor venoase de capacitate, eliberarea hormonilor de stres și încercarea de a substitui pierderea volumului intravascular prin recrutarea lichidului interstițial și intracelular și prin reducerea debitului urinar.

Hipovolemia ușoară (sub 20% din volumul sangvin) generează tahicardie ușoară, dar relativ puține semne externe, în special în cazul pacienților tineri în clinostatism (Tabelul 27-5). În hipovolemia moderată (20-40% din volumul sangvin), pacientul devine treptat anxios și tahicardic, deși tensiunea arterială normală se poate menține în clinostatism; poate apărea hipotensiune ortostatică semnificativă și tahicardie. În hipovolemia severă (≥40% din volumul sangvin), apar semnele clasice de șoc; tensiunea arterială scade și devine instabilă chiar în clinostatism, pacientul dezvoltă tahicardie marcată, oligurie și agitație sau confuzie. Perfuzia sistemului nervos central este bine menținută până când șocul devine sever. De unde și faptul că starea de obnubilare este un semn clinic de înrăutățire. Tranziția de la șoc hipovolemic moderat la sever poate fi insidioasă sau extrem de rapidă. Dacă șocul sever nu este reversat rapid, în special la pacienții vârstnici sau la cei cu comorbidități, decesul este iminent. Un interval de timp extrem de mic separă dereglările din șocul sever, ce pot fi reversibile cu resuscitare agresivă, de cele din decompensarea progresivă și alterarea celulară ireversibilă.

TABELUL 27-5

ȘOCUL HIPOVOLEMIC

UȘOR (<20% DIN VOLUMUL SANGVIN)	MODERAT (20-40% DIN VOLUMUL SANGVIN)	SEVER (>40% DIN VOLUMUL SANGVIN)
Extremități reci Creșterea timpului de reumplere capilară	La fel, plus: Tahicardie Tahipnee	La fel, plus: Instabilitate hemodinamică Tahicardie marcată
Diaforeză Vene colabate Anxietate	Oligurie Modificări posturale	Hipotensiune Deteriorarea statusului mental (comă)

Diagnostic

Șocul hipovolemic este diagnosticat ușor când există semne de instabilitate hemodinamică, iar sursa pierderii de volum este evidentă. Diagnosticul este mult mai dificil când sursa pierderii de sânge este ocultă, precum cea din tractul gastrointestinal, sau când scade doar volumul plasmatic. Chiar și după hemoragie acută, valorile hemoglobinei și ale hematocritului nu se modifică până când nu apar schimburile lichidiene compensatorii sau nu este administrat lichid exogen. Deși un hematocrit normal în stadiul inițial nu exclude prezența unei pierderi semnificative de sânge. Pierderile plasmatice determină hemoconcentrație, iar pierderea de apă liberă de electroliți duce la hipernatremie. Aceste modificări sugerează prezența hipovolemiei.

Este esențială distincția dintre șocul hipovolemic și cardiogen (Cap. 30) deoarece, deși ambele răspund inițial la volum, terapia definitivă este diferită semnificativ. Ambele forme sunt asociate cu o reducere a debitului cardiac și o reacție compensatorie mediată simpatic, caracterizată prin tahicardie și rezistență vasculară sistemică crescută. Modificările ce apar în șocul cardiogen – distensia venoasă jugulară, raluri sau galop S_3 cardiac – îl deosebesc de șocul hipovolemic, ceea ce înseamnă că expansiunea volumetrică continuă nu este de dorit și poate cauza ulterior disfuncție de organ.

TRATAMENT **Șocul hipovolemic**

Resuscitarea inițială necesită o reexpansiune rapidă a volumului sangvin intravascular împreună cu intervențiile necesare pentru controlul pierderilor. În acord cu legea Starling, volumul sistolic și debitul cardiac cresc direct proporțional cu presarcina. După resuscitare, complianța ventriculilor poate rămâne redusă din cauza unei cantități crescute de lichid interstițial în miocard. Deci, creșterea presiunii de umplere este frecvent necesară pentru a menține o activitate ventriculară adecvată.

Repleția volemică este inițiată cu o perfuzie rapidă de ser fiziologic (deși trebuie atenție pentru a evita acidoza hipercloremică prin pierderea capacității de tamponare a bicarbonatului și înlocuirea cu exces de cloruri) sau o soluție salină echilibrată precum Ringer lactat (fiind informați de prezența potasiului și disfuncția renală potențială) prin linii venoase cu alezaj mare. Mai ales în cazul traumatismelor cranio-cerebrale grave, datele referitoare la beneficiile volumelor mici de soluție salină hipertonă precum restabilirea mai rapidă a tensiunii arteriale sunt variabile, dar tind să arate ameliorarea supraviețuirii, legată probabil de imunomodulare.

Nu a fost demonstrat niciun beneficiu al utilizării soluțiilor coloidale, iar în cazul pacienților cu trauma-

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

tism, aceasta este asociată cu o mortalitate mai mare. Perfuzarea unui volum de 2-3 L de soluție salină în 20-30 minute ar trebui să refacă parametrii hemodinamici normali. Instabilitatea hemodinamică persistentă indică faptul că șocul nu a fost inversat sau/și mai există și alte pierderi de sânge sau alte lichide. Pierderile de sânge continue și acute, cu concentrația de hemoglobină în scădere sub 10 g/L, au nevoie de transfuzie sangvină, cu sânge proaspăt recoltat de mai puțin de 14 zile. Pacienții tratați sunt deseori coagulopați din cauza deficitului de factori de coagulare din transfuzia de sânge cu hematii și soluții cristaloide stocate în banca de sânge (PRBC). Administrarea precoce a transfuziei masive (plasmă proaspătă refrigerată FFP și trombocite) cu o rată de 1:1 între PRBC/FFP pare să îmbunătățească supraviețuirea. În urgențe extreme, se poate administra și sânge cu grupa sangvină specifică sau O-negativ. După o stare prelungită și/sau severă de hipovolemie, susținerea inotropă cu norepinefrină, vasopresină sau dopamină este necesară pentru a menține performanța ventriculară, *însă doar după* ce a fost refăcut volumul sangvin. Creșterea vasoconstricției periferice cu o resuscitare inadecvată duce la alterări tisulare și insuficiență de organ. Odată ce hemoragia este controlată, iar pacientul stabilizat, transfuziile sangvine nu trebuie să continue, cu excepția situațiilor în care hemoglobina este mai mică de 7 g/dL. Studiile au demonstrat o creștere a ratei de supraviețuire la cei la care s-a aplicat protocolul restrictiv cu privire la transfuziile sangvine.

O resuscitare de succes necesită și suportul funcției respiratorii. Ar trebui asigurată suplimentarea cu oxigen, iar intubația endotraheală poate fi necesară pentru a menține oxigenarea arterială. După revenirea din șocul hemoragic izolat, deteriorarea terminală a organelor este de obicei mai redusă decât în cazul șocului septic sau traumatic. Aceasta poate fi datorită absenței activării masive a răspunsului imun înnăscut inflamator și leziunilor și insuficienței de organ nespecifice rezultante.

ȘOCUL TRAUMATIC

Șocul după un anumit traumatism este, în mare măsură, cauzat de hemoragie. Însă chiar dacă hemoragia fost controlată, pacienții pot continua să sufere pierderea volumului plasmatic în interstițiul țesuturilor afectate. Aceste pierderi lichidiene sunt cauzate de reacțiile inflamatorii induse de leziune, ce contribuie la rândul lor la afectarea secundară a microcirculației. Mediatorii proinflamatori sunt induși de eliberarea de DAMP de la nivelul țesutului lezat și sunt recunoscuți de receptorii de membrană bine conservați din familia TLR (vezi „Reacțiile inflamatorii"). Acești receptori de pe celulele sistemului imun înnăscut, în special monocitele circulante, macrofagele fixate de țesuturi și celulele dendritice, sunt puternici activatori ai unui fenotip inflamator excesiv ca răspuns la leziunile celulare. Aceste modificări duc la alterarea secundară a țesuturilor și la distribuție incorectă a fluxului sangvin, intensificând ischemia tisulară și ducând la insuficiența multiplă de organe. În plus, leziunile directe structurale la nivelul cordului, toracelui sau capului pot contribui la starea de șoc. De exemplu, tamponada cardiacă sau pneumotoraxul cu tensiune afectează umplerea ventriculară, în timp de contuzia miocardică scade contractilitatea acestuia.

TRATMENT Șocul traumatic

Incapacitatea pacientului de a menține tensiunea sistolică peste 90 mmHg după hipovolemia indusă de traumatism este asociată cu o rată de mortalitate de aproape 50%. Pentru a preveni decompensarea mecanismelor de homeostazie, tratamentul trebuie instituit de urgență.

Managementul inițial în cazul pacienților în stare gravă necesită protocolul de resuscitare ABC: asigurarea căilor respiratorii libere (A), ventilație adecvată (B = *breathing*) și stabilizarea volumului sangvin adecvat pentru a susține circulația (C). Controlul hemoragiei reprezintă următorul pas. Stabilizarea precoce a fracturilor, debridarea țesuturilor devitalizate sau contaminate și evacuarea hematoamelor reduc răspunsul inflamator subsecvent la afectarea inițială și minimizează eliberarea DAMP din țesuturile lezate și leziunile difuze ale organelor. Suplimentarea antioxidanților endogeni diminuați reduce de asemenea insuficiența de organ subsecventă și mortalitatea.

ȘOCUL CARDIOGEN

Vezi Cap. 30.

ȘOCUL CARDIOGEN COMPRESIV

Prin compresiune extrinsecă, cordul și structurile înconjurătoare sunt mai puțin compliante, deci presiunile de umplere normale generează o umplere diastolică și un volum sistolic inadecvate. Existența sângelui sau lichidului în sacul pericardic, puțin extensibil, poate cauza tamponadă. Orice cauză de creștere a presiunii intratoracice, precum pneumotoraxul cu tensiune, hernierea viscerelor abdominale prin hernia diafragmatică sau ventilație cu presiune pozitivă excesivă pentru susținerea funcției pulmonare, poate cauza de asemenea șoc cardiogen compresiv, în același timp împiedicând reîntoarcerea venoasă și presarcina. Deși răspunde inițial la creșterea presiunilor de umplere produsă prin expansiune volumetrică, șocul cardiogen revine pe măsură ce forța de compresie crește. Fereastra de oportunitate câștigată prin încărcare volumetrică poate fi foarte îngustă până când apare șocul ireversibil. Diagnosticul și intervenția trebuie efectuate de urgență.

Diagnosticul de șoc cardiogen compresiv este stabilit cel mai frecvent pe baza semnelor clinice, a radiografiei toracice și ecocardiogramei. Acesta poate fi mult mai dificil

de stabilit în cazul unui traumatism, când hipovolemia și compresiunea cardiacă sunt prezente simultan. Semnele clinice clasice ale tamponadei pericardice includ triada hipotensiune, distensia venelor gâtului și zgomote cardiace înăbușite. Poate fi observat și pulsul paradoxal (reducerea tensiunii sistolice în inspir cu >10 mmHg). Diagnosticul este confirmat de ecocardiografie, iar tratamentul constă din pericardocenteză imediată sau deschiderea unei ferestre pericardice subxifoidiene. Pneumotoraxul în tensiune produce diminuarea zgomotelor respiratorii ipsilateral, devierea traheii de la zona afectată și distensia venoasă jugulară. Modificările radiografice constau în creșterea volumului intratoracic, depresia diafragmului la nivelul hemitoracelui afectat și deplasarea mediastinului spre partea contralaterală. Decompresia toracică trebuie realizată imediat și, în mod ideal, pe baza dovezilor clinice, nu așteptând radiografia toracică. Eliminarea aerului și refacerea dinamicii cardiovasculare sunt deopotrivă diagnostice și terapeutice.

ȘOCUL SEPTIC

Vezi Cap. 28.

ȘOCUL NEUROGEN

Întreruperea stimulului aferent simpatic vasomotor după un traumatism medular cervical înalt, migrarea inadecvată cefalică a anesteziei spinale sau traumatismul grav la nivel cefalic pot duce la șoc neurogen. Pe lângă dilatarea arteriolelor, venodilatația cauzează o stagnare în sistemul venos, ceea ce scade întoarcerea venoasă și debitul cardiac. Extremitățile sunt frecvent calde, în contrast cu răceala lor indusă de vasoconstricția simpatică în șocul hipovolemic sau cardiogen. Tratamentul implică o abordare simultană a hipovolemiei relative și a pierderii tonusului vasomotor. Poate fi necesar volumul excesiv de lichide, dacă e singurul tratament, pentru a reface hemodinamica normală. Odată ce hemoragia a fost eliminată, norepinefrina sau chiar un agent α-adrenergic pur (fenilefrina) pot fi necesare pentru a mări rezistența vasculară și a menține o tensiune arterială medie adecvată.

ȘOCUL HIPOSUPRARENALIAN

Răspunsul normal al gazdei la stresul provocat de boală, intervenție chirurgicală sau traumatism necesită ca glandele suprarenale să hipersecrete cortizol în exces față de normal. Șocul hiposuprarenalian apare în situațiile în care o insuficiență nerecunoscută a glandei complică răspunsul gazdei la stresul indus de o afecțiune acută sau o intervenție chirurgicală majoră. Insuficiența corticosuprarenaliană poate apărea ca o consecință a administrării cronice de doze mari de glucocorticoizi. În plus, studiile recente arată faptul că bolile critice, incluzând traumatismele și septicemiile, pot induce o stare de hipofuncție suprarenaliană relativă. Alte cauze mai puțin comune includ insuficiența suprarenaliană secundară atrofiei idiopatice, folosirea etomidatului la intubare, tuberculoză, metastaze, hemoragie bilaterală și amiloidoză. Acest tip de șoc este caracterizat prin pierderea homeostaziei, cu reducerea rezistenței vasculare sistemice, hipovolemie și scăderea debitului cardiac. Diagnosticul de insuficiență corticosuprarenaliană poate fi stabilit pe baza semnificației testului de stimulare a ACTH, dar este inconsistent.

TRATAMENT **Șocul hiposuprarenalian**

În cazul unui pacient instabil din punct de vedere hemodinamic, trebuie administrată dexametazona fosfat de sodiu, 4 mg, *i.v.* Acest agent este de preferat dacă este necesară o terapie empirică deoarece, spre deosebire de hidrocortizon, nu interferează cu testul de stimulare al ACTH. Dacă diagnosticul de insuficiență suprarenaliană absolută sau relativă este stabilit ca fiind din cauza lipsei de răspuns la stimularea cu corticotropină (cortizol ≤9 μg/dL modificare poststimulare), pacientul are un risc scăzut de deces, dacă este tratat cu hidrocortizon, 100 mg la fiecare 6-8 ore și redus treptat pe măsură ce pacientul atinge stabilitatea hemodinamică. Sunt necesare simultan refacerea volumetrică și suportul presor. Necesitatea administrării simultane și de mineralocorticoid este neclară.

TERAPII ADJUVANTE

Aminele simpatomimetice, dopamina, dobutamina și norepinefrina sunt larg folosite în tratamentul tuturor formelor de șoc. Dobutamina este inotrop cu o reducere simultană a postsarcinii, deci minimizând creșterile consumului de oxigen al cordului pe măsură ce debitul cardiac crește. Dopamina este un agent inotrop și cronotrop care susține și rezistența vasculară la cei la care tensiunea arterială nu face față dilatării vasculare periferice. Norepinefrina susține în primul rând tensiunea arterială prin vasoconstricție și crește consumul de oxigen al miocardului, crescând astfel riscul de ischemie sau necroză pentru extremități sau organe splanhnice, dar este și inotrop fără a fi și cronotrop. Arginin-vasopresina (hormonul antidiuretic) este folosit din ce în ce mai mult pentru a crește postsarcina și pentru că protejează mai bine fluxul sangvin în organele vitale și previne vasodilatația patologică.

REÎNCĂLZIREA

Hipotermia este, de obicei, un efect advers al repleției masive volumetrice. Perfuzia de volume mari de produse de sânge refrigerat și de soluții cristaline la temperatura camerei poate scădea rapid temperatura internă dacă lichidele nu sunt trecute prin dispozitive de încălzire. Hipotermia poate deprima contractilitatea cardiacă și deci, ulterior, să

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

afecteze debitul cardiac și furnizarea/utilizarea de oxigen. Hipotermia, în particular temperaturi <35°C, afectează direct calea coagulării, câteodată determinând o coagulopatie semnificativă. Reîncălzirea rapidă peste 35°C scade semnificativ necesarul de produse din sânge și produce o îmbunătățire a funcției cardiace. Cea mai eficace metodă de reîncălzire este încălzitorul endovascular contracurent prin intermediul unei canule prin vena femurală. Acest proces nu necesită pompă și poate reîncălzi de la 30°C la 35°C în 30-60 de minute.

SECȚIUNEA A IV-A

AFECȚIUNI ȘI SINDROAME CRITICE FRECVENTE

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 28

STAREA SEPTICĂ SEVERĂ ȘI ȘOCUL SEPTIC

Robert S. Munford

DEFINIȚII

(Vezi Tabelul 28-1) Animalele dezvoltă reacții atât locale, cât și sistemice la microorganismele care le traversează barierele epiteliale și pătrund în țesuturile subiacente. Febra sau hipotermia, leucocitoza sau leucopenia, tahipneea și tahicardia sunt semnele cele mai importante ale reacției sistemice, cunoscute și ca sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS). SIRS poate avea etiologie infecțioasă sau non-infecțioasă. Dacă este suspectată sau demonstrată infecția, pacientul cu SIRS este într-o stare septică (septicemie). Când aceasta este asociată și cu disfuncția de organe la distanță de locul infecției, pacientul prezintă stare septică severă. Aceasta poate fi însoțită de hipotensiune sau dovezi de hipoperfuzie. Când hipotensiunea nu poate fi corectată prin perfuzia de lichide, diagnosticul este de șoc septic. Aceste definiții au fost enunțate de comitetele conferinței de consens din 1992 și 2001 și au fost larg utilizate; există dovada că diferitele stadii pot forma un continuum.

ETIOLOGIE

Sepsisul (starea septică) poate fi o reacție la orice tip de microorganisme. Invazia microbiană în fluxul sangvin nu este obligatorie, deoarece și inflamația locală poate provoca disfuncție de organ la distanță și hipotensiune. De fapt, hemoculturile produc bacterii sau fungi în doar 20-40% din cazurile de sepsis sever și 40-70% din cele în șoc septic. Bacteriile Gram-negative sau Gram-pozitive reprezintă aproximativ 70% din totalul culturilor, restul fiind fungi sau un amestec de microorganisme (Tabelul 28-2). La pacienții ale căror culturi sunt negative, agentul etiologic este stabilit adesea pe baza culturii sau a examinării microscopice a materialului de la locul infecției; este de asemenea utilizată identificarea specifică a ADN-ului sau ARN-ului microbian în sânge sau mostre de țesut. În anumite cazuri, o mare parte din pacienții cu tablou clinic de stare septică severă sau șoc septic au avut rezultate microbiologice negative.

EPIDEMIOLOGIE

Starea septică severă este un factor ce contribuie la înregistrarea a peste 200 000 de decese pe an în Statele Unite ale Americii. Incidența sepsisului sever și a șocului septic a crescut în ultimii 30 de ani, iar numărul anual de cazuri este astăzi peste 700 000 (aproximativ 3 la 1000 de persoane).

Aproximativ două treimi din cazuri apar la cei cu o afecțiune subiacentă semnificativă. Ratele de incidență și de mortalitate legate de sepsis cresc cu vârsta și comorbiditățile preexistente. Incidența în creștere a stării septice severe în Statele Unite ale Americii este atribuibilă îmbătrânirii populației, creșterii longevității pacienților cu boli cronice și frecvenței relativ crescute a sepsisului la pacienții cu SIDA. Un rol îl are și folosirea pe scară largă a imunosupresoarelor, cateterelor și a dispozitivelor mecanice.

Infecțiile bacteriene invazive sunt cauze predominante de deces în lume, mai ales la copii. În Africa subsahariană, de exemplu, screeningul pentru hemoculturi pozitive a arătat că bacteriemia comunitară este cauza pentru cel puțin un sfert din decesele la copiii cu vârsta peste 1 an. Speciile de *Salmonella* nontifoide, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Escherichia coli* sunt printre cele mai frecvent izolate bacterii. Copiii cu bacteriemie frecventă au avut și infecție HIV sau au fost sever malnutriți.

FIZIOPATOLOGIE

Cele mai multe cazuri cu sepsis sever sunt cauzate de bacterii sau fungi ce în mod obișnuit nu determină o boală sistemică la gazdele imunocompetente (Tabelul 28-2). Pentru a supraviețui în interiorul corpului uman, aceste bacterii exploatează deficiențele apărării gazdei, cateterele sau alte materiale străine, tuburile de drenaj lichidian obstruate. Prin contrast, patogenii microbieni pot înșela apărarea înnăscută deoarece (1) nu au molecule care pot fi recunoscute de receptorii gazdei (vezi mai jos) sau (2) elaborează toxine ori alți factori de virulență. În ambele cazuri,

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 28-1

DEFINIȚII UTILIZATE PENTRU DESCRIEREA AFECȚIUNII PACIENȚILOR SEPTICI

Bacteriemie	Prezența bacteriilor în sânge, evidențiată de hemoculturile pozitive
Septicemie	Prezența microbilor sau a toxinelor acestora în sânge
Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS)	Două sau mai multe din următoarele condiții: (1) febră (temperatura orală >38°C) sau hipotermie (< 36°C), (2) tahipnee (> 24 respirații pe minut), (3) tahicardie (frecvența cardiacă >90 de bătăi pe min), (4) leucocitoză (> 12 000 /μL), leucopenie (< 4000/μL) sau > 10% grupuri; poate avea o etiologie neinfecțioasă.
Sepsis (stare septică)	SIRS de etiologie microbiană demonstrată sau suspectată
Sepsis sever (similar cu sindromul septic)	Sepsis cu unul sau mai multe semne de disfuncție de organ, de exemplu: 1. *Cardiovascular:* Tensiunea arterială sistolică ≤90 mmHg sau tensiunea arterială medie ≤70 mmHg ce răspunde la administrarea de lichid intravenos 2. *Renal:* Debitul urinar < 0,5 mL/kg pe oră timp de o oră în ciuda repleției adecvate a lichidelor 3. *Respirator:* Pao_2/Fio_2 ≤ 250 sau dacă plămânul este singurul organ disfuncțional, ≤ 200 4. *Hematologic:* Nr. trombocite <80 000/μL sau scădere de 50% de la cea mai mare valoare înregistrată în ultimele 3 zile 5. *Acidoză metabolică neexplicată:* Un pH ≤7,3 sau un deficit de baze >5,0 mEq/L și un nivel plasmatic al lactatului >1,5 ori peste limita superioară a normalului raportată de laboratorul respectiv 6. *Repleția adecvată a lichidelor:* Presiunea arterială pulmonară blocată ≥12 mmHg sau presiunea venoasă centrală ≥8 mmHg.
Șoc septic	Sepsisul cu hipotensiune (tensiunea arterială sistolică <90 mmHg sau cu 40 mmHg mai puțin față de tensiunea normală a pacientului) timp de cel puțin o oră, în ciuda repleției adecvate cu lichide *sau* Necesitatea de vasopresoare pentru menținerea tensiunii arteriale sistolice ≥90 mmHg sau a tensiunii arteriale medii ≥70 mmHg
Șoc septic refractar	Șoc septic ce durează mai mult de o oră și nu răspunde la administrarea de lichide sau presoare
Sindromul disfuncției multiple de organe (MODS)	Disfuncția unuia sau mai multor organe ce necesită intervenție pentru menținerea homeostaziei
Predispoziție, infecție, răspuns, disfuncție de organ (PIRO)	Clasificare ce stratifică pacienții în funcție de patru aspecte-cheie ale bolii; încercarea de a defini subgrupurile de pacienți pentru a reduce heterogenitatea în studiile clinice
Insuficiența corticosteroidiană legată de afecțiuni critice (CIRCI)	Activitatea corticosteroidiană inadecvată pentru severitatea bolii pacientului; ar trebui suspectată când hipotensiunea nu este rezolvată prin administrarea de lichide.

Sursă: Adaptat după Comitetul Conferinței de consens a American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine.

TABELUL 28-2

MICROORGANISMELE IMPLICATE ÎN EPISOADELE DE SEPSIS SEVER ÎN OPT CENTRE MEDICALE UNIVERSITARE

MICROORGANISM	EPISOADE CU INFECȚIE SANGVINĂ, % (N = 436)	EPISOADE CU INFECȚIE DOCUMENTATĂ, DAR NU INFECȚIE SANGVINĂ, % (N = 430)	EPISOADE TOTALE, % (N = 866)
Bacterii Gram negative[a]	35	44	40
Bacterii Gram pozitive[b]	40	24	31
Fungi	7	5	6
Polimicrobiene	11	21	16
Patogeni clasici[c]	< 5	< 5	< 5

[a] Enterobacteriaceae, Pseudomonas, *Haemophilus* spp., alte bacterii gram-negative.
[b] *Staphylococcus aureus*, stafilococi coagulazo-negativi, enterococi, *Streptococcus pneumoniae*, alți streptococi, alte bacterii gram-pozitive.
[c] Precum *Neisseria meningitidis*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pyogenes*.
Sursă: Adaptat după KE Sands et al: JAMA 278:234, 1997.

organismul poate dezvolta o reacție inflamatorie masivă ce conduce la o stare septică severă care nu reușește să ucidă microorganismele. Răspunsul septic poate fi indus și de exotoxinele microbiene ce acționează ca superantigene (toxina sindromului de șoc toxic 1), precum și de multe virusuri patogene.

Mecanismele gazdei pentru detectarea microorganismelor

Animalele au mecanisme extrem de sensibile pentru recunoașterea și răspunsul la anumite molecule microbiene bine conservate. Recunoașterea fragmentului de lipid A al lipopolizaharidului (LPS, numit și *endotoxină*) este cel mai studiat exemplu. O proteină a gazdei (proteina de legare a LPS – *LPS-binding protein*) leagă lipidul A și transferă LPS către CD14 de pe suprafața monocitelor, macrofagelor și neutrofilelor. LPS este transferat apoi la MD-2, legat la rândul său de receptorul *toll-like* (TLR) 4 pentru a forma un complex molecular ce transferă semnalul de recunoaștere a LPS către interiorul celulei. Semnalul declanșează rapid producția și eliberarea de mediatori, precum factorul de necroză tumorală (TNF; vezi mai jos) ce amplifică semnalul LPS și îl transmite celorlalte celule și țesuturi. La animale, peptidoglicanii și lipopeptidele bacteriene generează un răspuns asemănător celui indus de LPS. În timp ce aceste molecule pot fi transferate de CD14, ele interacționează cu diverși TLR. Având numeroase complexe de receptori de tip TLR (la oameni au fost identificați 11 TLR diferiți), permite animalelor să recunoască multe molecule bacteriene; altele includ lipopeptide (TLR2/1, TLR2/6), flageline (TLR5), secvențe ADN nemetilate (TLR9), și ARN dublu catenar (TLR3, TLR7). Capacitatea unor TLR de a servi ca receptori pentru liganzii gazdei (acid hialuronic, heparan sulfat, acizi grași saturați) crește posibilitatea ca aceștia să joace un rol în producerea de stări neinfecțioase asemănătoare sepsisului. Alte proteine ale gazdei de recunoaștere a patternului, importante pentru detectarea invaziei microbiene, sunt: proteinele intracelulare NOD1 și NOD2, ce recunosc fragmente mici de peptidoglican bacterian; componentele precoce ale complementului (în special în calea alternativă); lectina manozo-dependentă și proteina C reactivă, ce activează calea clasică a complementului.

Capacitatea gazdei de a recunoaște anumite molecule microbiene poate influența atât potența propriului sistem de apărare, cât și patogeneza stării septice. De exemplu, MD-2-TLR4 detectează LPS mai bine dacă are fragmentul hexaacil (cu șase lanțuri de acizi grași) al lipidului A. Cele mai multe bacterii comensale Gram negative aerobe și facultativ anaerobe ce declanșează sepsisul sever și șocul septic (incluzând *E.coli, Klebsiell* și *Enterobacter*) produc această structură, lipidul A. Când acestea invadează gazda umană, de obicei prin defecte din barierele epiteliale, în mod tipic sunt limitate în țesutul subepitelial de un răspuns inflamator local. Bacteriemia, dacă apare, este intermitentă și scăzută, deoarece aceste bacterii sunt eliminate în mod eficient din fluxul sangvin de celulele Kupffer, ce exprimă TLR4, și de macrofagele splenice. Aceste microorganisme comensale de pe mucoase par să inducă sepsis sever mai degrabă prin declanșarea unei inflamații tisulare locale decât prin pătrunderea în circulație. O excepție este *Neisseria meningitidis*. LPS hexacilul său pare să fie protejat de un scut (capsula polizaharidică) ce nu îi permite recunoașterea de către gazdă. Această protecție le permite meningococilor să tranziteze nedetectați de la nivelul mucoasei nazofaringiene în circulație, unde pot infecta celulele endoteliale vasculare și elibera o cantitate mare de endotoxine. Mecanismul de recunoaștere a lipidului A de către gazdă influențează în mod sigur patogeneza, deoarece meningococii ce produc LPS pentaacil au fost izolați din sângele pacienților cu coagulopatie mai puțin severă decât cea de la bolnavii ale căror tulpini produceau lipid A hexaacil. Bacteriile Gram negative ce produc lipid A cu mai puțin de șase lanțuri acil (*Yersinia pestis, Francisella rularensis, Vibrio vulnificus, Pseudomonas aeruginosa* și *Burkholderia pseudomallei*) sunt slab recunoscuți de MD-2-TLR4. Când aceste bacterii intră în organism, pot induce inițial o inflamație relativ mică. Când declanșează o reacție septică severă, e adeseori după ce s-au multiplicat în țesuturi și sânge. Importanța recunoașterii LPS în patogeneza bolii a fost demonstrată prin modificarea genetică a unei tulpini virulente de *Y. pestis*, care, în mod normal, produce LPS tetraacil la 37°C, pentru a produce LPS hexaacil; spre deosebire de părintele său virulent, această tulpină mutantă stimulează inflamația locală și este rapid eliminată din țesuturi. Pentru cea mai mare parte dintre bacterii – aerobe Gram negative – patogeneza producerii unei stări septice depinde, cel puțin parțial, de recunoașterea de către gazdă a moleculei-semnal majore, LPS.

Răspunsurile locale și sistemice la invazia microbiană

Recunoașterea moleculelor microbiene de către fagocitele tisulare declanșează producerea și/sau eliberarea de numeroase molecule ale gazdei (citokine, chemokine, prostanoizi, leucotriene și altele) ce cresc fluxul sangvin în țesutul infectat, accentuează permeabilitatea vasculară locală, recrutează neutrofile la locul infecției și provoacă durere. Aceste reacții sunt elemente comune ale inflamației locale, prima linie a imunității înnăscute a organismului pentru eliminarea invadatorilor microbieni. Răspunsurile sistemice sunt activate prin comunicarea neurală/umorală cu hipotalamusul sau trunchiul cerebral; aceste răspunsuri accentuează apărarea locală prin creșterea fluxului sangvin în zona infectată, a numărului de neutrofile circulante și a nivelurilor sangvine a numeroase molecule cu funcții antiinfecțioase (precum proteinele de recunoaștere microbiană discutate anterior).

Citokinele și alți mediatori

Citokinele pot exercita efecte endocrine, paracrine și autocrine. TNF-α stimulează leucocitele și celulele endoteliale vasculare să elibereze alte citokine (precum și TNF-α în plus), să exprime moleculele de suprafață, ce accentuează

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

adeziunea neutrofilelor de celulele endoteliale la locurile de infecție și să crească producția de leucotriene și prostaglandine. În timp ce nivelul de TNF-α nu este crescut la persoanele cu infecții localizate, el crește la cei mai mulți pacienți cu stare septică severă sau șoc septic. În plus, perfuzia *i.v.* de TNF-α poate determina anomaliile caracteristice din SIRS. La animale, doze mai mari de TNF-α induc șoc și deces.

Deși TNF-α este un mediator central, este doar una din numeroasele molecule proinflamatorii ce contribuie la apărarea înnăscută a gazdei. Chemokinele, mai ales interleukina (IL)-8 și IL-17, atrag neutrofilele circulante la locul infecției. IL-1β exercită multe dintre activitățile similare TNF-α. TNF-α, IL-1β, interferon (IFN) γ, IL-12, IL-17 și alte citokine proinflamatorii interacționează probabil sinergic între ele și cu alți mediatori. Nonliniaritatea și multitudinea acestor interacțiuni au făcut dificilă interpretarea rolurilor jucate de mediatori individual, în țesuturi și sânge.

Factorii de coagulare

Tromboza intravasculară, un semn caracteristic al răspunsului inflamator local, poate bloca invazia microbilor și preveni răspândirea infecției și inflamației către alte țesuturi. IL-6 și alți mediatori inițiază coagularea intravasculară, stimulând inițial monocitele sangvine și celulele endoteliale vasculare să exprime factorul tisular. Când factorul tisular este exprimat pe suprafața celulelor, se leagă de factorul VIIa pentru a forma un complex activ care poate converti factorii X și IX la formele lor active enzimatic. Rezultatul este activarea ambelor căi de coagulare, intrinsecă și extrinsecă, culminând cu generarea de fibrină. Coagularea este favorizată și de alterarea funcției căii inhibitorii proteina C reactivă-proteina S și depleția de antitrombină și proteină C și S; fibrinoliza este prevenită de creșterea nivelului plasmatic de inhibitor 1 al activatorului plasminogenului. Astfel, poate exista tendința de depunere a fibrinei intravascular, de tromboză și sângerare, mai întâlnită la pacienții cu infecții endoteliale intravasculare precum meningococemia. Dovezile arată ca potențial trigger pentru coagularea intravasculară microparticulele de exprimare a factorului tisular derivate din leucocite.

Mecanisme de control

Mecanismele de control elaborate acționează atât la locurile inflamației, cât și în compartimentul sistemic.

Mecanisme de control locale

Recunoașterea de către gazdă a invaziei microorganismelor prin țesuturile subepiteliale declanșează în mod tipic răspunsuri imune ce ucid rapid agentul infecțios și apoi scad pentru a permite recuperarea tisulară. Forțele antiinflamatorii ce opresc lupta și curăță locul în cauză includ molecule ce neutralizează sau inactivează semnalele microbiene. Printre acestea se numără factori intracelulari (supresorul 3 al semnalizării citokinelor și kinaza 3 asociată receptorului IL-1) ce diminuează producerea de mediatori proinflamatori de către neutrofile și macrofage; citokinele antiinflamatorii (IL-10, IL-4) și moleculele derivate din acizii grași polinesaturați esențiali (lipoxine, rezolvine, protectine) ce inițiază repararea tisulară. Inactivarea enzimatică a moleculelor de semnalizare microbiană (LPS) poate fi necesară pentru a restaura homeostazia; s-a demonstrat că, la șoareci, o enzimă leucocitară, aciloxiacil hidrolaza, previne inflamația prelungită, inactivând LPS.

Mecanisme de control sistemice

Aparatul de semnalizare ce leagă recunoașterea microbiană de răspunsurile celulare în țesuturi este mai puțin activ în sânge. De exemplu, în timp ce proteina de legare a LPS are un rol important în recunoașterea prezenței LPS, în plasmă previne semnalizarea LPS, transferând moleculele LPS în particulele lipoproteice plasmatice ce sechestrează fragmentul lipid A, pentru a-i împiedica interacțiunea cu celulele. La concentrațiile mari găsite în sânge, proteina de legare a LPS inhibă răspunsul monocitelor la LPS, iar forma solubilă (circulantă) a CD14 separă LPS legate de suprafața acestora.

Răspunsurile sistemice la infecție scad și răspunsurile celulare la moleculele microbiene. Nivelurile circulante de citokine antiinflamatorii (IL-10) cresc chiar și în cazul pacienților cu infecții ușoare. Glucocorticoizii inhibă, *in vitro*, secreția citokinelor de către monocite; creșterea nivelurilor cortizolului sangvin precoce în cursul răspunsului sistemic joacă probabil un rol inhibitor similar. La om, epinefrina inhibă răspunsul TNF-α la perfuzia cu endotoxine, în timp ce accentuează și accelerează eliberarea de IL-10; prostaglandina E_2 are un efect similar de reprogramare a răspunsului monocitelor circulante la LPS și alți agoniști bacterieni. Cortizolul, epinefrina, IL-10 și proteina C reactivă reduc capacitatea neutrofilelor de atașare la endoteliul vascular, inhibând marginația acestora și astfel contribuind la leucocitoză, în timp ce previn adeziunea neutrofile-endoteliu în organele neinflamate. Dovezile disponibile sugerează faptul că răspunsurile sistemice ale organismului la leziuni și infecții previn inflamația în organele aflate la distanță de locul infecției. Există dovezi și că aceste răspunsuri pot fi imunosupresoare.

Faza acută de răspuns crește concentrația sangvină a numeroase molecule cu acțiuni antiinflamatorii. Nivelurile sangvine ale antagonistului receptorului IL-1 le depășesc de obicei cu mult pe cele ale IL-1β circulante, iar acest exces poate să inhibe legarea IL-1β de receptorii săi. Nivelurile crescute de receptori TNF solubili neutralizează TNF-α circulant. Alte proteine de fază acută sunt inhibitori ai proteazelor sau antioxidanți; aceștia pot neutraliza moleculele potențial periculoase eliberate de neutrofile și alte celule inflamatorii. Creșterea producției hepatice de hepcidină stimulează sechestrarea fierului în hepatocite, celule epiteliale interstițiale și eritrocite; acest efect reduce achiziția de fier de către microorganismele care invadează organismul, în același timp contribuind la anemia normocitară și normocromă asociată cu inflamația.

Se poate concluziona că atât răspunsul sistemic, cât și cel local la agenții infecțioși ajută gazda în mai multe moduri importante. Majoritatea acestor răspunsuri și

moleculele responsabile de ele au fost bine conservate în cursul evoluției animale și astfel pot fi adaptative. Elucidarea modului în care acestea contribuie la efecte letale – devin dezadaptative – rămâne o mare provocare a cercetărilor în domeniu.

Disfuncția de organ și șocul

Pe măsură ce răspunsurile organismului la infecție se intensifică, amestecul dintre citokinele circulante și alte molecule devine foarte complex; la pacienții cu șoc septic au fost găsite niveluri sangvine crescute pentru mai mult de 50 de molecule. Deși se găsesc concentrații mari atât ale moleculelor pro-, cât și antiinflamatoare, echilibrul net al mediatorilor din plasma acestor pacienți pare a fi antiinflamator. De exemplu, leucocitele din sângele pacienților cu sepsis sever răspund deseori slab la agoniști precum LPS. La aceștia, persistența hiperresponsivității leucocitelor a fost asociată cu un risc crescut de deces. Moartea apoptotică a celulelor B, a celulelor dendritice foliculare și a limfocitelor T CD4+ poate contribui de asemenea semnificativ la starea imunosupresoare.

Leziunea endotelială

Mulți cercetători susțin că leziunea endotelială vasculară extinsă este cauza principală pentru disfuncția multiplă de organe. În favoarea acestei idei, un studiu a găsit un număr mare de celule vasculare endoteliale în sângele periferic la pacienții septici. Mediatorii derivați din leucocite și trombii de trombocite-leucocite-fibrină pot contribui la leziunea vasculară, dar și endoteliul vascular pare să joace un rol activ. Stimuli precum TNF-α provoacă celulelele endoteliale să producă și să elibereze citokine, molecule procoagulante, factor activator al plachetelor, oxid nitric și alți mediatori. În plus, moleculele de adeziune celulară reglate stimulează aderența neutrofilelor la celulele endoteliale. În timp ce aceste răspunsuri atrag fagocitele la locurile infectate și își activează arsenalul antimicrobian, activarea celulelor endoteliale poate stimula și creșterea permeabilității vasculare, tromboza microvasculară, coagularea intravasculară diseminată și hipotensiunea.

Oxigenarea țesuturilor poate scădea pe măsură ce numărul de capilare funcționale este redus din cauza obstruării luminale în urma edemului celulelor endoteliale, scăderii capacității de deformare a eritrocitelor circulante, trombilor sau compresiunii realizate de lichidul de edem. Pe de altă parte, studiile ce au folosit imagistica spectrală cu polarizare octogonală a microcirculației de la nivelul limbii, au descoperit că dereglările fluxului capilar asociate stării septice pot fi reversate prin aplicarea de aceticolină pe suprafața limbii sau prin administrarea de nitroprusiat intravenos; aceste observații sugerează o bază neuroendocrină pentru diminuarea umplerii capilare. Utilizarea oxigenului de către țesuturi poate fi afectată de starea de „hibernare" în care producția de ATP este diminuată pe măsură ce fosforilarea oxidativă scade; oxidul nitric poate fi responsabil pentru inducerea acestui răspuns.

De obicei, la autopsie, organele septice cu funcționalitate diminuată apar normale. Există în mod tipic foarte puțină necroză sau tromboză, iar apoptoza este limitată la organele limfoide sau tractul gastrointestinal. Mai mult, funcția organelor revine de obicei la normal dacă pacienții își revin. Aceasta sugerează că disfuncția de organ în timpul sepsisului sever are o bază în principal biochimică și nu structurală.

Șocul septic

Semnul caracteristic al șocului septic este scăderea rezistenței vasculare periferice, care apare în ciuda nivelului crescut de catecolamine vasopresoare. Înaintea acestei faze vasodilatoare, mulți pacienți trec printr-o perioadă lungă în care transportul de oxigen către țesuturi este compromis de depresia miocardului, hipovolemie și alți factori. În timpul acestei faze hipodinamice, concentrația sangvină de lactat este crescută, iar saturația oxigenului în sistemul venos central este scăzută. Administrarea de lichide este urmată de o fază hiperdinamică, vasodilatatoare, când debitul cardiac este normal (sau chiar crescut), iar consumul de oxigen scade în ciuda furnizării de oxigen adecvate. Nivelul lactatului sangvin poate fi normal sau crescut, iar normalizarea saturației oxigenului în circulația venoasă poate reflecta fie o îmbunătățire a transportului, fie existența unui șunt stânga-dreapta.

Moleculele hipotensive predominante sunt oxidul nitric, endorfina β, bradikinina, factorul de activare al plachetelor și prostaciclina. Agenții care inhibă sinteza sau acțiunea acestora pot preveni sau reversa șocul endotoxic la animale. Însă, în studiile clinice, nici antagonistul receptorului factorului activator al plachetelor, nici antagonistul bradikininei nu au îmbunătățit rata de supraviețuire a pacienților cu șoc septic, iar inhibitorul sintetazei de oxid nitric, L-N-metilarginina HCl crește de fapt rata de mortalitate. Remarcabil, descoperirile recente indică faptul că nitritul exogen poate proteja șoarecii de provocarea cu TNF sau LPS. Nitritul oferă depozite de unde se poate genera oxidul nitric în condiții hipoxice și/sau acide. Aceste date trebuie să reînvie interesul pentru posibilitatea exploatării metabolismului oxidului nitric pentru a îmbunătăți ratele de supraviețuire la pacienții septici.

Starea septică severă: o singură patogeneză?

În anumite cazuri, bacteriile circulante și produșii acestora duc aproape sigur la disfuncția multiplă de organe și hipotensiune prin stimularea directă a răspunsului inflamator în cadrul vascularizației. De exemplu, în cazul celor cu meningococemie fulminantă, rata mortalității este corelată direct cu nivelurile sangvine de endotoxină și ADN bacterian, cu apariția coagulării intravasculare diseminate. La majoritatea pacienților infectați cu alte bacterii Gram negative, prin contrast, bacteriile circulante sau moleculele bacteriene pot reflecta o infecție necontrolată local în țesuturi și au impact direct slab sau inexistent asupra organelor aflate la distanță; în cazul lor, mediatorii inflamatori sau semnalele neurale ce provin de la locul de pornire par să fie factori

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

declanșatorii-cheie ai sepsisului sever sau ai șocului septic. La o mare parte a pacienților cu hemoculturi pozitive, riscul de dezvoltare a sepsisului sever a fost puternic legat de locul infecției primare: la bacteriemia ce pornește de la o sursă pulmonară sau abdominală, probabilitatea de a fi asociată cu stare septică severă a fost de opt ori mai mare decât la infecția bacteriemică a tractului urinar. O a treia patogeneză poate fi considerată producerea de superantigene de către *Staphylococcus aureus* sau *Streptococcus pyogenes*; activarea celulelor T indusă de aceste toxine produce un profil de citokine ce diferă substanțial de cel produs în infecția cu bacterii Gram negative. Dovezi suplimentare pentru diverse căi patogenice au provenit din observarea faptului că patternul expresiei ARN mesager în leucocitele din sângele periferic la copiii cu sepsis este diferit pentru patogenii Gram pozitivi, Gram negativi și cei virali.

Patogeneza stării septice poate să difere în funcție de microbul cauzator, capacitatea mecanismelor de apărare înnăscută a gazdei de a-l detecta, locul infecției primare, prezența sau absența defectelor imune și statusul fiziologic anterior al gazdei. Și factorii genetici sunt probabil importanți, deși puține polimorfisme ale genelor alele (gena IL-1β) au fost asociate cu severitatea sepsisului în una sau două analize. Sunt necesare studii suplimentare în acest domeniu.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările răspunsului septic se suprapun pe simptomele și semnele afecțiunii de bază și ale infecției primare. Frecvența apariției sepsisului sever poate diferi de la pacient la pacient și sunt variații individuale mari în manifestare. De exemplu, unii pacienți pot fi normo- sau hipotermici; absența febrei este mai frecventă la nou-născuți, la pacienții vârstnici și la cei cu uremie și alcoolism.

Hiperventilația este adesea un semn precoce al răspunsului septic. Și dezorientarea, confuzia și alte manifestări ale encefalopatiei pot apărea devreme, în special la cei vârstnici sau cu afectare neurologică preexistentă. Semnele neurologice focale sunt neobișnuite, deși deficitele focale preexistente pot deveni mai pregnante.

Hipotensiunea și coagularea intravasculară diseminată predispun la acrocianoză și necroză ischemică a țesuturilor periferice, cel mai frecvent ale degetelor. Pot apărea celulită, pustule, bule sau leziuni hemoragice când bacteriile hematogene însămânțează tegumentul și țesuturile moi subiacente. Toxinele bacteriene pot fi distribuite și hematogen și să declanșeze reacții cutanate difuze. În anumite cazuri, leziunile cutanate pot orienta către un anumit agent patogen. Dacă sepsisul este asociat cu apariția peteșiilor sau purpurei cutanate, se suspectează o infecție cu *N. meningitidis* (sau mai puțin frecvent cu *H. influenzae*). O leziune cutanată întâlnită aproape exclusiv la pacienții neutropenici este ectima gangrenoasă, produsă de *P. aeruginosa*. Este o leziune buloasă, înconjurată de edem, cu hemoragie centrală și necroză în profunzime. Examenul histopatologic arată bacterii în și pe lângă peretele vaselor mici, cu reacție neutrofilică redusă sau absentă. Leziunile hemoragice și buloase la un pacient septic ce a consumat recent stridii crude sugerează bacteriemia cu *V. vulnificus*, iar la un pacient recent mușcat de câine poate indica infecție sangvină cu *Capnocytophaga canimorsus* sau *C. cynodegmi*. Eritroderma generalizată sugerează sindromul șocului toxic cauzat de *S. aureus* sau *S. pyogenes*.

Manifestările gastrointestinale precum greața, vărsăturile, diareea și ileusul sugerează gastroenterită acută. Ulcerul de stres poate duce la sângerare gastrointestinală superioară. Icterul colestatic cu niveluri crescute de bilirubină serică (majoritatea conjugată) și fosfatază alcalină poate precede alte semne de sepsis. Disfuncția hepatocelulară sau canaliculară pare să existe în majoritatea cazurilor, iar rezultatele testelor funcției hepatice revin la normal odată cu rezoluția infecției. Hipotensiunea prelungită sau severă poate determina leziune hepatică acută sau necroză ischemică intestinală.

Multe țesuturi nu sunt capabile să extragă oxigenul din sânge în mod normal, astfel încât apare metabolismul anaerob în ciuda saturației aproape normale a oxigenului în sângele venos mixt. Nivelul lactatului sangvin crește din cauza intensificării glicolizei, precum și a afectării clearance-ului lactatului și piruvatului rezultate din ficat și rinichi. Concentrația sangvină de glucoză crește, de obicei, în special la cei cu diabet, deși afectarea gluconeogenezei și eliberarea excesivă de insulină duc la hipoglicemie. Răspunsul de fază acută, pe calea citokinelor, inhibă sinteza de transtiretină, în timp ce accentuează producția de proteină C reactivă, fibrinogen și componente ale complementului. Catabolismul proteic este adesea foarte accelerat. Nivelurile de albumină serică scad ca rezultat al reducerii sintezei hepatice și a deplasării albuminei în spațiile interstițiale.

COMPLICAȚIILE MAJORE

Complicații cardiopulmonare

Nepotrivirea ventilație-perfuzare duce la o prăbușire a presiunii arteriale a oxigenului precoce în cursul bolii. Agravarea leziunii epiteliale alveolare și a permeabilității capilare duce la creșterea conținutului lichidian pulmonar și deci la scăderea complianței pulmonare, interferând cu schimbul de oxigen. În absența pneumoniei sau a insuficienței cardiace, infiltratele pulmonare progresive difuze și hipoxemia arterială (Pa_{O_2}/Fi_{O_2} <300) indică dezvoltarea unei leziuni pulmonare acute; hipoxemia mai severă (Pa_{O_2}/Fi_{O_2} < 200) denotă sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS). Leziunea pulmonară acută sau ARDS apare la aproximativ 50% din pacienții cu sepsis sever sau șoc septic. Oboseala mușchilor respiratori poate exacerba hipoxemia și hipercapnia. O presiune capilară pulmonară blocată crescută (>18 mmHg) sugerează o supraîncărcare cu volum de lichid sau insuficiență cardiacă și nu ARDS. Pneumonia produsă de virusuri sau de *Pneumocystis* poate să nu fie diferențiată de ARDS din punct de vedere clinic.

Hipotensiunea indusă de starea septică (vezi „Șocul septic" mai sus) apare inițial, de obicei, din cauza unei distribuții

generalizate neadecvate a fluxului și volumului sangvin și a hipovolemiei, cauzată la rândul ei, în cea mai mare parte, de extravazare capilară difuză a lichidului intravascular. Alți factori care pot descreşte volumul intravascular eficient sunt deshidratarea, prin boală antecedentă sau pierderi insensibile de lichide, vărsături sau diaree și poliurie. În timpul fazei inițiale a șocului septic, rezistența vasculară sistemică este de obicei crescută, iar debitul cardiac poate fi scăzut. După repleția lichidiană, debitul cardiac crește în mod tipic, iar rezistența vasculară se prăbușește. Într-adevăr, debitul cardiac normal sau crescut și rezistența vasculară sistemică scăzută diferențiază șocul septic de cel cardiogen, extracardiac obstructiv și de cel hipovolemic; alte procese care pot produce cele două manifestări sunt șocul anafilactic, boala beriberi, ciroza și supradoza de nitroprusiat sau narcotice.

Depresia funcției miocardice, manifestată prin volume ventriculare telediastolic și sistolic crescute cu o descreştere a fracției de ejecție, apare în primele 24 de ore la majoritatea pacienților cu sepsis sever. Debitul cardiac este menținut în ciuda fracției de ejecție scăzute, deoarece dilatarea ventriculară permite un volum sistolic normal. La cei care supraviețuiesc, funcția miocardului revine la normal în câteva zile. Deși disfuncția miocardică poate contribui la hipotensiune, forma refractară a acesteia este cauzată de obicei de rezistența vasculară sistemică scăzută, iar decesul intervine în urma șocului refractar sau a disfuncției multiple de organe și nu din cauza afecțiunii cardiace *per se*.

Insuficiența suprarenaliană

Diagnosticul de insuficiență suprarenaliană este dificil în cazul pacienților în stare critică. Cu toate că nivelul cortizolului plasmatic ≤15 μg/mL (≤10 μg/mL dacă concentrația albuminei serice este <2,5 mg/dL) indică insuficiență suprarenaliană (producție inadecvată de cortizol), mulți experți consideră că testul de stimulare cu ACTH (CoSyntropin®) nu mai este util pentru detectarea gradelor mai puțin profunde de insuficiență corticosteroidiană la pacienții în stare critică. Conceptul de insuficiență corticosteroidiană legată de afecțiuni critice (CIRCI; Tabelul 28-1) a fost propus pentru a include mecanismele diferite ce pot produce activitate corticosteroidiană inadecvată pentru severitatea afecțiunii pacientului. Deși CIRCI poate fi cauzat și de o leziune structurală a glandei suprarenale, cel mai frecvent este ca urmare a disfuncției reversibile a axei hipotalamo-hipofizare sau a rezistenței tisulare la corticosteroizi, ce apare din cauza anomaliei receptorului de glucocorticoizi sau a creșterii conversiei cortizolului la cortizon. Manifestarea clinică majoră a CIRCI este hipotensiunea refractară la repleția lichidelor și care necesită terapie presoare. Câteva caracteristici clasice ale insuficienței suprarenaliene, precum hiponatremia și hiperkalemia, sunt de obicei absente; altele, precum eozinofilia și hipoglicemia moderată, pot fi găsite uneori. Etiologiile specifice includ bacteriemie fulminantă cu *N. meningitidis*, tuberculoză diseminată, SIDA (boala cu citomegalovirus, *Myobaterium avium-intracellulare* sau *Histoplasma capsulatum*) sau abuzul de medicamente ce diminuează producția de glucocorticoizi, precum glucocorticoizi, megestrol, etomidat sau ketoconazol.

Complicațiile renale

Sunt frecvent detectate oligurie, azotemie, proteinurie și cilindri urinari nespecifici. Mulți pacienți sunt poliurici; hiperglicemia poate să exacerbeze această tendință. De cele mai multe ori, insuficiența renală este cauzată de necroza tubulară acută indusă de hipotensiune sau leziuni capilare, deși anumiți pacienți au și glomerulonefrită, necroză corticală renală sau nefrită interstițială. Leziunile renale induse de medicamente pot complica terapia, în special dacă pacienții hipotensivi sunt tratați cu antibiotice aminoglicozidice.

Coagulopatia

Deși trombocitopenia apare la 10-30% din pacienți, mecanismele ce stau la baza ei nu sunt înțelese. Numărul trombocitelor este, de obicei, scăzut (<50 000/μL) la pacienții cu coagulare intravasculară diseminată; acesta poate reflecta leziunea endotelială difuză sau tromboza microvasculară, deși trombii sunt găsiți rar la biopsia organelor septice.

Complicațiile neurologice

Când starea septică durează săptămâni sau luni, afecțiunea polineuropatică critică poate preveni dezobișnuirea de ventilația mecanică și produce slăbiciune motorie distală. Studiile electrofiziologice sunt diagnostice. Trebuie eliminate sindromul Guillain-Barré, anomaliile metabolice sau activitatea toxinelor.

IMUNOSUPRESIA

Pacienții cu sepsis sever sunt profund imunosupresați. Manifestările includ scăderea reacțiilor de hipersensibilitate de tip întârziat la agenții patogeni comuni, lipsa controlului infecțiilor primare și creșterea riscului de infecții secundare (cu agenți oportuniști precum *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* și *Candida albicans*). Aproximativ o treime din pacienți experimentează reactivarea infecțiilor cu virusurile herpes simplex, varicelo-zosterian sau cu citomegalovirus; se crede că acesta din urmă contribuie la rezultate nedorite în anumite situații.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR

Anomaliile ce apar precoce în răspunsul septic pot include leucocitoză cu deviere la stânga a formulei, trombocitopenie, hiperbilirubinemie și proteinurie. Poate apărea și leucopenie. Neutrofilele pot conține granulații toxice, corpi Döhle sau vacuole citoplasmatice. Pe măsură ce răspunsul septic se agravează, trombocitopenia se înrăutățește (deseori cu prelungirea timpului de trombină, scăderea fibrinogenului și prezența D-dimerilor, sugerând coagularea

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

intravasculară diseminată), azotemia și hiperbilirubinemia devin mai accentuate, iar nivelurile de aminotransferaze cresc. Hemoliza activă sugerează bacteriemia cu *Clostridium*, malaria, o reacție la medicamente sau coagulare intravasculară diseminată; în acest caz, pe frotiul sangvin se pot observa modificări microangiopatice.

La începutul sepsisului, hiperventilația induce alcaloză respiratorie. Odată cu oboseala mușchilor respiratori și acumularea de lactat, survine în mod tipic acidoza metabolică (cu creșterea decalajului anionic). Evaluarea gazometriei arteriale arată hipoxemie, inițial corectabilă prin suplimentare cu oxigen, dar a cărei stare, refractară la inhalarea de O_2 100%, indică un șunt dreapta-stânga. Radiografia toracică poate fi normală sau poate arăta modificări de pneumonie subiacentă, supraîncărcare volumetrică sau infiltrate difuze din ARDS. Electrocardiograma poate arăta doar tahicardie sinusală sau anomalii ale undei ST-T nespecifice.

Cei mai mulți pacienți diabetici cu sepsis dezvoltă hiperglicemie. Infecțiile severe pot precipita cetoacidoza diabetică, ce poate accentua la rândul ei hipotensiunea. Hiperglicemia apare rar. Nivelul albuminei serice scade pe măsură ce sepsisul continuă. Hipocalcemia este rară.

DIAGNOSTIC

Nu există un test diagnostic specific pentru răspunsul septic. Manifestările sensibile din punct de vedere diagnostic la un pacient cu suspiciune sau diagnostic sigur de infecție sunt febra sau hipotermia, tahipneea, tahicardia și leucocitoza sau leucopenia (Tabelul 28-1); statusul mental alterat, trombocitopenia, nivelul crescut de lactat sangvin sau hipotensiunea sugerează de asemenea diagnosticul. Răspunsul septic poate fi destul de variabil. Într-un studiu, 36% din pacienți cu sepsis sever au avut temperatură normală, 40% au avut frecvență respiratorie normală, 10% au prezentat puls normal, iar 33% au avut numărul de leucocite normal. În plus, răspunsurile sistemice ale pacienților neinfectați cu alte afecțiuni poate fi similar cu cele din sepsis. Etiologiile neinfecțioase ale SIRS (Tabel 28-1) includ pancreatită, arsuri, traumatisme, insuficiență suprarenaliană, embolism pulmonar, disecție sau ruptură de anevrism de aortă, infarct miocardic, hemoragie ocultă, tamponadă cardiacă, sindrom post-bypass cardiopulmonar, anafilaxie, acidoză lactică asociată tumorilor și supradoză de droguri.

Diagnosticul etiologic definitiv necesită izolarea microorganismului din sânge sau de la locul infecției. Trebuie obținute cel puțin două probe de sânge (din două puncții venoase diferite ca localizare) pentru cultură; în cazul unui pacient cu cateter montat timp îndelungat, o probă trebuie colectată de la fiecare lumen al cateterului și alta prin puncție venoasă. În multe cazuri, hemoculturile sunt negative; acest rezultat poate reflecta administrarea anterioară de antibiotice, prezența unor microorganisme cu creștere lentă sau delicate sau absența invaziei microbiene în sânge. În aceste cazuri, coloranția Gram și cultura materialului din locul infecției primare sau de la nivelul leziunilor cutanate infectate pot ajuta la stabilirea etiologiei microbiene. Identificarea ADN-ului microbian în sângele periferic sau mostre tisulare prin reacția de polimerizare în lanț pot fi de asemenea definitorii. Tegumentul și mucoasele trebuie examinate cu atenție și în mod repetat pentru leziuni ce pot furniza informații diagnostice. În cazurile de bacteriemie agravantă (sepsis cu pneumococ la pacienții cu splenectomie; meningococemie fulminantă sau infecția *cu V. vulnificus, B. pseudomallei* sau *Y. pestis*), microorganismele sunt vizibile câteodată pe frotiuri din sângele periferic.

TRATAMENT Starea septică severă și șocul septic

Pacienții cu suspiciune de sepsis trebuie tratați de urgență. Această sarcină le revine celor cu experiență în domeniul îngrijirii pacienților în stare critică. Managementul de succes necesită măsuri de urgență pentru a trata infecția, a oferi suport hemodinamic și respirator și a elimina microorganismele cauzatoare. Aceste măsuri trebuie inițiate în cursul primei ore de la prezentarea pacientului cu sepsis sever sau șoc septic. Deci, evaluarea rapidă și diagnosticul sunt esențiale.

AGENȚI ANTIMICROBIENI Chimioterapia antimicrobiană trebuie începută cât mai repede după recoltarea de probe din sânge sau din alte locuri relevante pentru culturi. Un studiu retrospectiv amplu pe pacienți cu șoc septic a arătat că intervalul de timp dintre debutul hipotensiunii și administrarea agentului antibiotic adecvat a fost determinantul major al rezultatului; o întârziere cât de mică, chiar de o oră, a fost asociată cu o rată de supraviețuire mai mică. Folosirea antiobioticelor nepotrivite, alese pe baza sensibilității microbiene locale și a ghidurilor de terapie empirică publicate (vezi mai jos), a fost asociată cu rate de supraviețuire de cinci ori mai mici, chiar și în cazul pacienților cu culturi negative.

Este deci foarte importantă inițierea promptă a terapiei antimicrobiene empirice, eficace asupra bacteriilor atât Gram pozitive, cât și Gram negative (**Tabelul 28-3**). Dozele maxime de antibiotice recomandate trebuie administrate intravenos, cu ajustare când e necesar, în cazul celor cu afectarea funcției renale. Trebuie luate în considerare și informațiile disponibile privind patternurile sensibilității la antimicrobiene a tulpinilor bacteriene din cadrul comunității, spitalului sau pacientului. Când se obțin rezultatele culturilor, regimul de tratament poate fi deseori simplificat, deoarece un singur agent antibiotic este de obicei adecvat pentru tratamentul infecției cu un patogen cunoscut. Metaanalizele au concluzionat că, doar cu o singură excepție, terapia antibiotică combinată nu este superioară monoterapiei pentru tratarea bacteriemiei Gram negative; excepția se referă la monoterapia cu aminoglicozide pentru bacteriemia cu *P. aeruginosa*, care este mai puțin eficace decât terapia combinată cu un agent beta-lactamic anti-*Pseudomonas*.

Terapia empirică antifungică trebuie luată în considerare dacă pacientul septic primeşte deja antibiotice cu spectru larg sau nutriţie parenterală, dacă a fost neutropenic mai mult de 5 zile, a avut un cateter venos central o perioadă îndelungată sau a fost spitalizat în secţia de terapie intensivă. Regimul antimicrobian ales trebule reconsiderat zilnic pentru a oferi eficienţa maximă cu rezistenţă, toxicitate şi costuri minime.

Cei mai mulţi pacienţi necesită terapie antimicrobiană cel puţin o săptămână. Durata tratamentului este influenţată de factori precum locul infecţiei tisulare, drenajul chirurgical optim, boala preexistentă a pacientului şi sensibilitatea la antimicrobiene a tulpinilor microbiene. Absenţa identificării patogenului microbian nu este în mod necesar o indicaţie de a întrerupe terapia antimicrobiană, deoarece regimurile antimicrobiene „potrivite" par să fie benefice în ambele cazuri, culturi pozitive sau negative.

ÎNDEPĂRTAREA SURSEI DE INFECŢIE Îndepărtarea sau drenajul sursei focale de infecţie este esenţială. În cadrul unei singure serii de pacienţi, un focar existent de infecţie a fost găsit la 80% din cei internaţi la secţia de terapie intensivă chirurgicală ce au decedat prin sepsis sever sau şoc septic. Locurile cu infecţii oculte trebuie căutate cu atenţie, în special la nivelul plămânilor, abdomenului sau tractului urinar. Cateterele intravenoase sau arteriale prelungite trebuie îndepărtate, iar capătul lor testat în mediu agar-sânge pentru culturi cantitative; după terapia antibiotică iniţiată, un nou cateter ar trebui inserat într-un loc diferit. Cateterele Foley sau de drenaj trebuie înlocuite. Posibilitatea sinuzitei paranazale (de obicei, cu bacterii Gram negative) trebuie luată în considerare dacă pacientul a suferit o intubare nazală. Chiar şi în cazul celor fără anomalii pe radiografia toracică, CT toracică poate identifica afecţiunea nesuspicionată parenchimatoasă, mediastinală sau pleurală. La pacienţii neutropenici, zonele cutanate cu eritem sau sensibilitate, în special în regiunea perianală, trebuie evaluate cu grijă. La pacienţii cu ulcer de decubit sacral sau ischial, este importantă excluderea colecţiilor puru-

TABELUL 28-3

TERAPIA INIŢIALĂ ANTIMICROBIANĂ PENTRU SEPSIS SEVER FĂRĂ SURSĂ EVIDENTĂ LA ADULŢII CU FUNCŢIE RENALĂ NORMALĂ

AFECŢIUNEA CLINICĂ	REGIMURILE ANTIMICROBIENE (TERAPIE INTRAVENOASĂ)
Adult imunocompetent	Cele mai multe regimuri acceptabile includ (1) piperacilină-tazobactam (3,375 g la 4-6 ore), (2) imipenem-cilastatin (0,5 g la 6 ore) sau meropenem (1g la 8 ore) sau (3) cefepim (2 g la 12 ore). Dacă pacientul este alergic la agenţi beta-lactamici se utilizează ciprofloxacină (400 mg la 12 ore) sau levofloxacină (500-750 mg la 12 ore) plus clindamicină (600 mg la 8 ore). Vancomicina (15 mg/kg la 12 ore) ar trebui adăugată la fiecare din regimurile de mai sus.
Neutropenie (<500 neutrofile/μL)	Regimurile includ (1) imipenem-cilastatin (0,5 g la 6ore) sau meropenem (1g la 8 ore) sau cefepim (2 g la 12 ore), (2) piperacilină-tazobactam (3,375 g la 4-6 ore) plus tobramicină (5-7 mg/kg la 24 ore). Vancomicina (15 mg/kg la 12 ore) trebuie adăugată dacă pacientul are un cateter vascular permanent, a primit profilaxie cu chinolonă sau a urmat chimioterapie intensivă ce produce leziuni ale mucoaselor, dacă se suspectează infecţie cu stafilococ; dacă instituţia sanitară are incidenţă mare a infecţiilor cu MRSA, sau dacă există o prevalenţă mare a tulpinilor MRSA în comunitate. Ar trebui adăugată terapia antifungică empirică cu echinocandin (pentru caspofungin: o doză de încărcare de 70 mg, iar apoi 50 mg zilnic) sau un preparat lipidic de amfotericină B, dacă pacientul este hipotensiv sau a primit medicamente antibacteriene cu spectru larg.
Splenectomie	Cefotaxim (2 g la 6-8 ore) sau ceftriaxonă (2 g la 12 ore). Dacă prevalenţa locală a penumococilor rezistenţi la cefalosporine este mare, se adaugă vancomicină. Dacă pacientul este alergic la medicamente beta-lactamice, ar trebui utilizate vancomicină (15 mg/kg la 12 ore) plus fie moxifloxacină (400 mg la 24 ore), fie levofloxacină (750 mg la 24 ore) sau aztreonam (2 g la 8 ore).
Utilizator de droguri administrate *i.v.*	Vancomicină (15 mg/kg la 12 ore)
SIDA	Cefepim (2 g la 8 ore) sau piperacilină-tazobactam (3,375 g la 4-6 ore) plus tobramicină (5-7 mg/kg la 24 de ore). Dacă pacientul este alergic la medicamente beta-lactamice, ar trebui folosite ciprofloxacină (400 mg la 12 ore) sau levofloxacină (750 mg la 12 ore) plus vancomicină (15 mg/kg la 12 ore) plus tobramicină.

Abreviere: MRSA = *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină.
Sursă: Adaptat parţial după WT Hughes et al: Clin Infect Dis 25:551, 1997; şi DN Gilbert et al: *The Stanford Guide to Antimicrobial Therapy*, 2009.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

lente pelvine sau ale altor țesuturi moi prin CT sau IRM. Pacienții cu sepsis sever de la nivelul tractului urinar trebuie evaluați prin ecografie sau CT pentru a elimina obstrucția ureterală, abcesul perinefretic sau abcesul renal. Ecografia sau CT a abdomenului superior poate descoperi dovezi de colecistită, dilatarea ductului biliar sau colecții purulente în ficat, spațiul subfrenic sau splină.

SUPORTUL HEMODINAMIC, RESPIRATOR ȘI METABOLIC Obiectivele primare sunt restaurarea cât mai rapidă a transportului normal de oxigen și substrat către țesuturi și îmbunătățirea oxigenării țesuturilor și a metabolismului celular. Perfuzia adecvată a organelor este deci esențială. Funcția circulatorie adecvată este evaluată prin măsurarea tensiunii arteriale și monitorizarea parametrilor precum procesul de ideație, debitul urinar și perfuzia cutanată. Și indicii indirecți ai furnizării și consumului de oxigen, precum saturația oxigenului din circulația venoasă centrală, pot fi utili. Managementul inițial al hipotensiunii trebuie să includă administrarea de lichide *i.v.*, de obicei începând cu 1-2 L de soluție salină în 1-2 ore. Pentru a evita edemul pulmonar, presiunea venoasă centrală trebuie menținută la 8-12 cm H_2O. Rata eliminării urinei trebuie păstrată la mai mult de 0,5 mL/kg pe oră prin continuarea administrării de lichide; dacă este nevoie, poate fi folosit un diuretic precum furosemidul. La o treime din pacienți, hipotensiunea și hipoperfuzia organelor răspund bine la repleția lichidiană; un scop rezonabil este menținerea tensiunii arteriale medii >65 mmHg (tensiunea sistolică >90 mmHg). Dacă aceste recomandări nu pot fi atinse prin perfuzia volumetrică, este indicată terapia presoare (Cap. 30). Doze titrate de norepinefrină sau dopamină trebuie administrate printr-un cateter central. Dacă disfuncția miocardică produce creșterea presiunii de umplere cardiacă și debit cardiac scăzut, este recomandată terapia inotropă cu dobutamină.

La pacienții cu șoc septic, nivelurile de vasopresină plasmatică cresc tranzitoriu, iar apoi scad dramatic. Studii recente au arătat că perfuzia cu vasopresină poate reversa șocul septic la unii pacienți, reducând sau eliminând necesarul de catecolamine presoare. Mai recent, un studiu clinic randomizat, care a comparat vasopresina plus norepinefrina cu norepinefrina singură la 776 de pacienți cu șoc septic dependent de agenți presori, nu a găsit diferențe ale rezultatului primar al studiului, mortalitatea la 28 de zile, între cele două grupuri. Deși vasopresina a determinat poate beneficii în cazul pacienților ce au avut nevoie de mai puțină norepinefrină, rolul său în cadrul tratamentului general pare minor.

CIRCI trebuie luat serios în considerare la pacienții cu hipotensiune care nu răspunde la repleția cu lichide. Trebuie administrat hidrocortizon (50 mg *i.v.* la fiecare 6 ore), iar dacă apare ameliorare clinică în 24-48 de ore, mulți experți recomandă continuarea terapiei timp de 5-7 zile înainte de diminuarea sa lentă și stopare. Metaanalizele studiilor clinice recente au dus la concluzia că terapia cu hidrocortizon îngreunează recuperarea din șoc septic fără a crește supraviețuirea pe termen lung.

Terapia cu ventilație este indicată în hipoxemia progresivă, hipercapnie, deteriorarea neurologică sau insuficiența musculaturii respiratorii. Tahipneea susținută (frecvența respiratorie >30 respirații/minut) este de obicei un prevestitor al colapsului respirator iminent; ventilația mecanică este inițiată des pentru a asigura oxigenarea adecvată și a direcționa sângele de la musculatura respiratorie, pentru a preveni aspirația conținutului orofaringian și a reduce postsarcina cardiacă. Rezultatele studiilor recente vin în favoarea utilizării unui volum curent scăzut (6 mL/kg de greutate ideală sau nu mai puțin de 4 mL/kg dacă presiunea de platou depășește 30 cmH_2O). Pacienții sub ventilație mecanică necesită sedare atentă, cu întreruperi zilnice; ridicarea capului patului ajută la prevenția pneumoniei nosocomiale. La aceștia, profilaxia ulcerului de stres cu un antagonist histaminic al receptorilor histaminici H_2 poate scădea riscul de hemoragie gastrointestinală.

Transfuzia de eritrocite este recomandată în general când hemoglobina scade la ≤7 g/dL, cu scopul de a ajunge la 9 g/dL la adulți. Eritropoietina nu este folosită pentru a trata anemia asociată sepsisului. Bicarbonatul este câteodată administrat în caz de acidoză metabolică severă (pH arterial < 7,2), dar există puține dovezi că îmbunătățește hemodinamica sau răspunsul la hormonii vasopresori. Coagularea intravasculară diseminată, dacă este complicată cu o sângerare masivă, trebuie tratată cu transfuzie de plasmă proaspătă înghețată și trombocite. Tratamentul de succes al infecției de bază este esențial pentru a trata atât acidoza, cât și coagularea intravasculară diseminată. Pacienții aflați într-o stare hipercatabolică și cu insuficiență renală acută pot beneficia mult în urma hemodializei intermitente sau a hemofiltrării continue veno-venoase.

SPRIJINUL GENERAL La pacienții cu stare septică severă prelungită (ce durează mai mult de 2-3 zile), suplimentarea nutrițională poate reduce impactul hipercatabolismului proteic; dovezile disponibile, nu foarte puternice, sunt în favoarea căii de administrare enterale. Heparinizarea profilactică pentru prevenirea trombozei venoase profunde este indicată la pacienții fără sângerare activă sau coagulopatie; când heparina este contraindicată, trebuie utilizați ciorapii compresivi sau un dispozitiv de compresiune intermitentă. Recuperarea este realizată și prin prevenirea lezării cutanate, a infecțiilor nosocomiale sau a ulcerelor de stres.

Rolul controlului atent al glicemiei în recuperarea dintr-o afecțiune critică a fost evaluat în multe studii controlate. Metaanalizele acestor studii au demonstrat că utilizarea insulinei pentru a scădea nivelul de glucoză

sangvină la 100-120 mg/dL este potenţial dăunătoare şi nu îmbunătăţeşte rata de supravieţuire. Cei mai mulţi experţi recomandă acum utilizarea insulinei doar dacă este necesară pentru menţinerea concentraţiei de glucoză sub 150 mg/dL. Pacienţii ce primesc insulină intravenos trebuie monitorizaţi frecvent (la fiecare 1-2 ore) pentru hipoglicemie.

ALTE MĂSURI În ciuda managementului agresiv, mulţi pacienţi cu sepsis sever sau şoc spetic decedează. Numeroase intervenţii au fost testate pentru capacitatea lor de a îmbunătăţi rata de supravieţuire la aceşti pacienţi. Lista include proteine de neutralizare a toxinelor, inhibitori ai ciclooxigenazei sau ai sintetazei de oxid nitric, anticoagulante, imunoglobuline policlonale, glucocorticoizi, emulsie de fosfolipide şi antagonişti ai TNF-α, ai IL-1, factorului de activare al plachetelor şi bradikininei. Din păcate, niciunul din aceşti agenţi nu a îmbunătăţit rata de supravieţuire a pacienţilor cu sepsis sever/şoc septic în mai mult de un studiu pe scară largă, randomizat, controlat placebo. Mulţi factori au contribuit la reproductibilitatea scăzută şi anume (1) heterogenitatea populaţiilor de pacienţi studiate, localizările infecţiei primare, bolile preexistente şi microbii provocatori, precum şi (2) natura terapiei „standard" folosite. Un exemplu dramatic al acestei probleme a fost observat în cadrul unui studiu legat de inhibitorul căii factorului tisular (**Fig. 28-1**). Deşi părea că acest agent îmbunătăţeşte rata de supravieţuire după evaluarea a 722 de pacienţi ($p = .006$), nu s-a întâmplat acelaşi lucru şi la următorii 1032 de pacienţi, iar rezultatul final a fost negativ. Această inconsistenţă arată că rezultatele nu se pot aplica la pacienţi în mod individual, chiar şi cu selectarea atentă a populaţiei de pacienţi. Mai arată şi că cel puţin o intervenţie trebuie să aibă rezultate benefice semnificative pentru supravieţuire în mai mult de un studiu clinic randomizat, placebo controlat, înainte de a fi acceptată ca practică clinică de rutină. Într-o încercare de a reduce heterogenitatea pacienţilor, experţii au optat pentru modificări ce au restricţionat studiul pacienţilor cu boli preexistente similare (ex. traumatism major) sau infecţii (ex. pneumonie). Scopul sistemului de clasificare predispoziţie-infecţie-răspuns-disfuncţie de organ (DPIRO) în cazul pacienţilor septici (Tabelul 28-1) este similar. Alţi cercetători au folosit biomarkeri specifici precum nivelul sangvin de IL-6 sau expresia HLA-DR pe monocitele din sângele periferic, pentru a identifica pacienţii care să beneficieze cel mai probabil de anumite intervenţii. Stratificarea multivariată a riscului bazată pe variabile clinice uşor de măsurat ar trebui folosită în fiecare din aceste abordări.

Proteina C activată recombinată (aPC) a fost primul medicament aprobat de FDA (*Food and Drug Administration*) din Statele Unite pentru tratamentul pacienţilor cu sepsis sever sau şoc septic. Aprobarea

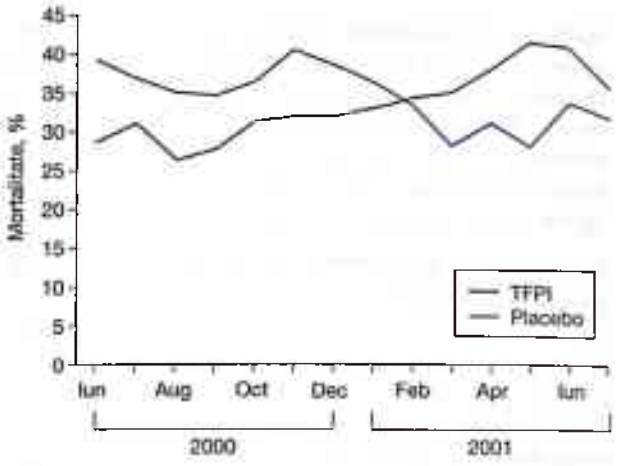


FIGURA 28-1
Ratele de mortalitate printre pacienţii ce au primit inhibitor al căii factorului tisular (TFPI) sau placebo, ilustrate ca medie pe parcursul studiului clinic. Medicamentul a părut foarte eficace la analiza intermediară în decembrie 2000, dar acest trend a fost reversat mai târziu în studiu. Demonstraţia că agenţii terapeutici pentru sepsis au eficacitate reproductibilă şi consistentă a fost extrem de dificilă, chiar şi în cadrul populaţiilor bine definite. (Retipărită cu permisiunea E. Abraham et al: *JAMA* 290:238,2003)

s-a bazat pe rezultatele unui studiu simplu randomizat controlat în care medicamentul a fost administrat în 24 de ore de la prima disfuncţie de organ legată de sepsis; rata de supravieţuire de 28 de zile a fost semnificativ mai mare în cazul celor trataţi cu aPC, foarte grav bolnavi (scorul APACHE II ≥ 25), înainte de perfuzia proteinei faţă de subiecţii-control cărora li s-a administrat tratamentul placebo. Studii ulterioare nu au reuşit să arate un beneficiu al tratamentului cu aPC în cazul celor mai puţin bolnavi (scorul APACHE II < 25) sau al copiilor. Un al doilea studiu cu privire la administrarea de aPC la pacienţi cu risc mare este în desfăşurare în Europa. Cunoscând toxicitatea mare a medicamentului (risc crescut de sângerare severă) şi performanţa incertă în practica clinică, mulţi experţi aşteaptă rezultatele studiului european înainte de a mai recomanda utilizarea acestuia. Alţi agenţi în studii clinice în desfăşurare sunt imunoglobulinele intravenoase, o moleculă mică de antagonist al endotoxinei (eritoran) şi factorul de stimulare al coloniilor de granulocite-macrofage, despre care s-a raportat recent că ar restabili imunocompetenţa monocitelor la pacienţii cu imunosupresie asociată sepsisului.

O analiză retrospectivă atentă a demonstrat că eficacitatea aparentă a tuturor terapiilor pentru sepsis studiate până azi a fost mai mare în cazul celor cu risc crescut de deces înainte de tratament; din contră, folosirea multora dintre aceşti agenţi a fost asociată cu o rată a mortalităţii crescută în cazul celor mai puţin bolnavi.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Autorii au presupus că neutralizarea unuia sau mai multor mediatori poate ajuta pacienții în stare foarte gravă, pe când întreruperea balanței mediatorilor poate fi dăunătoare pentru pacienții ale căror mecanisme de apărare adaptativă funcționează în parametri normali. Această analiză sugerează faptul că, dacă terapia agresivă aplicată mai devreme îmbunătățește rata de supraviețuire la cei sever afectați, va deveni mai dificil să se obțină beneficii în plus de la alte terapii; dacă acea intervenție ameliorează statusul de risc al pacientului, modificându-i categoria bolii într-una mai puțin severă, va fi mult mai greu de demonstrat că adăugarea unui alt agent terapeutic la tratament are și beneficii.

CAMPANIA DE SUPRAVIEȚUIRE DUPĂ STAREA SEPTICĂ Un consorțiu internațional a susținut gruparea manevrelor terapeutice într-un singur algoritm care să devină un standard de îngrijire pentru sepsisul sever. Teoretic, o astfel de strategie ar putea îmbunătăți îngrijirea, oferind prioritate unor măsuri ce aduc beneficiu maxim, precum administrarea rapidă a terapiei adecvate antimicrobiene; pe de altă parte, această abordare ar scădea importanța experienței specialistului și judecata acestuia și ar minimiza luarea în considerare a potențialelor diferențe importante dintre pacienți. Gruparea multiplelor terapii într-un singur pachet complică eficacitatea și toxicitatea fiecărei măsuri în parte. Trebuie păstrată precauția deoarece două dintre elementele-cheie ale algoritmului inițial au fost astăzi îndepărtate din cauza lipsei de dovezi, iar al treilea rămâne nedovedit și controversat.

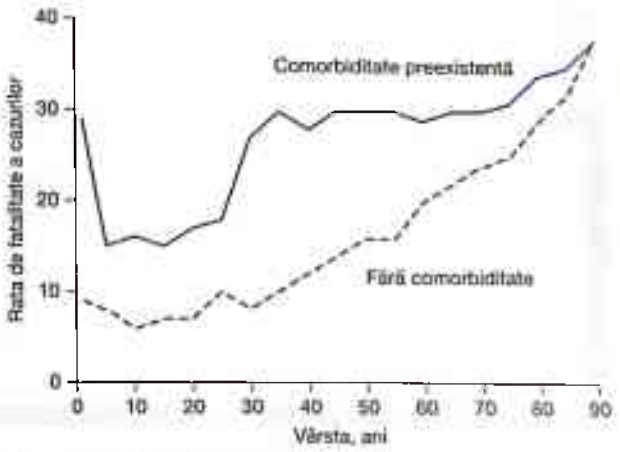


FIGURA 28-2
Influențele vârstei și ale stării de sănătate anterioare asupra rezultatului din starea septică severă. Odată cu terapia modernă, mai puțin de 10% din persoanele tinere (sub 35 de ani) anterior sănătoase decedează prin sepsis sever. Rata de fatalitate a cazurilor crește lent spre vârsta medie și înaintată. Cel mai frecvent identificați agenți etiologici la pacienții care decedează sunt *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, S. pneumoniae* și *Neisseria meningitidis*. Indivizii cu comorbidități preexistente au un risc mai mare de deces prin sepsis sever la orice vârstă. Agenții etiologici în aceste cazuri sunt probabil *S. aureus, Pseudomonas aeruginosa*, variate *Enterobacteriaceae*, enterococi sau fungi. (Adaptat după DC Angus et al: *Crit Care Med* 29:1303,2001)

PROGNOSTIC

Aproximativ 20-35% din pacienții cu sepsis sever și 40-60% din cei cu șoc septic decedează în 30 de zile. Alții, în următoarele 6 luni. Decesele tardive apar deseori în urma controlului slab al infecției, imunosupresiei, complicațiilor din terapia intensivă, insuficienței multiple de organe sau bolii inițiale. Ratele de fatalitate a cazurilor sunt similare pentru sepsisul sever cu culturi pozitive și negative. Sistemele de clasificare a prognosticului precum APACHE II indică faptul că factori ca vârsta pacientului, afecțiunea de bază și diversele variabile fiziologice pot estima riscul de deces prin sepsis sever. Vârsta și starea de sănătate anterioară sunt probabil cei mai importanți factori de risc (Fig. 28-2). La pacienții fără comorbidități preexistente cunoscute, rata de fatalitate este sub 10% până în al patrulea deceniu de viață, după care crește gradual până depășește 35% la cei foarte vârstnici. Decesul este cel mai probabil să apară la pacienții cu sepsis foarte sever și boli preexistente, în special în timpul decadelor a treia-a cincea. Șocul septic este de asemenea un predictor puternic al mortalității pe termen scurt și lung.

PREVENȚIA

Prevenția oferă cea mai bună oportunitate de a reduce morbiditatea și mortalitatea prin sepsis sever. În țările dezvoltate, cele mai multe episoade de sepsis sever sunt complicații ale infecțiilor nosocomiale. Aceste cazuri pot fi prevenite reducând numărul de proceduri invazive efectuate, limitând folosirea (și durata folosirii) cateterelor vasculare sau urinare, reducând incidența și durata neutropeniei profunde (<500 neutrofile/μL) și prin tratarea mult mai agresivă a infecțiilor nosocomiale localizate. Trebuie evitată folosirea inadecvată a agenților antimicrobieni și a glucocorticoizilor și trebuie utilizate măsurile optime de control al infecției. Studiile indică faptul că 50-70% din pacienții care dezvoltă infecții nosocomiale severe sau șoc septic au trecut printr-un stadiu mai puțin sever al răspunsului septic (SIRS, sepsis) în cel puțin una din zilele de spitalizare precedente. Cercetările trebuie să identifice pacienții cu risc crescut și să dezvolte agenți adjuvanți care pot modula răspunsul septic înainte de apariția disfuncției de organ sau a hipotensiunii.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 29

SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ

Bruce D. Levy ■ Augustine M. K. Choi

Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) este un sindrom clinic de dispnee severă cu debut rapid, hipoxemie și infiltrate pulmonare difuze, ce conduce la insuficiență respiratorie. ARDS este cauzat de leziunile pulmonare difuze prezente în mai multe afecțiuni medicale și chirurgicale subiacente. Leziunea pulmonară poate fi directă, cum apare în inhalarea de substanțe toxice, sau indirectă, cum apare în sepsis (**Tabelul 29-1**). Caracteristicile clinice ale ARDS sunt enumerate în Tabelul 29-2. Leziunile pulmonare acute (LPA) constituie o tulburare mai puțin severă, dar cu potențial evolutiv spre ARDS (**Tabelul 29-2**). P_{O_2} arterial (a) (în mmHg)/Fi_{O_2} (fracția O_2 inspirator) < 200 mmHg este caracteristică ARDS, în timp ce Pa_{O_2}/Fi_{O_2} între 200 și 300 identifică pacienții cu LPA care pot beneficia de terapie agresivă.

Incidențele anuale ale LPA și ARDS sunt estimate a fi până la 80/100 000, respectiv, 60/100 000. Aproximativ 10% din cei internați în unitățile de terapie intensivă (UTI) suferă de insuficiență respiratorie acută, iar 20% din acești pacienți îndeplinesc criteriile pentru LPA și ARDS.

TABELUL 29-1

TULBURĂRI CLINICE ASOCIATE FRECVENT CU ARDS

LEZIUNI PULMONARE DIRECTE	LEZIUNI PULMONARE INDIRECTE
Pneumonie	Sepsis
Aspirarea conținutului gastric	Traumatism sever
Contuzie pulmonară	Fracturi osoase multiple
Iminență de înec	Torace instabil
Leziune prin inhalare de toxice	Traumatisme cefalice
	Arsuri
	Transfuzii multiple
	Supradoze medicamentoase
	Pancreatită
	Post-bypass postcardiopulmonar

TABELUL 29-2

CRITERIILE DE DIAGNOSTIC PENTRU LPA ȘI ARDS

OXIGENARE	DEBUT	RADIOGRAFIE TORACICĂ	ABSENȚA HIPERTENSIUNII ATRIALE STÂNGI
LPA: Pa_{O_2}/Fi_{O_2} ≤300 mmHg	Acut	Infiltrate alveolare sau interstițiale bilaterale	PCPB ≤19 mmHg *Sau* absența dovezilor clinice de presiune atrială stângă crescută
ARDS: Pa_{O_2}/Fi_{O_2} ≤ 200 mmHg			

Abrevieri: LPA, leziuni pulmonare acute; ARDS, sindrom de detresă respiratorie acută; Fi_{O_2}, procentul O_2 inspirat; Pa_{O_2}, presiunea parțială arterială a O_2; PCBP, presiunea capilară pulmonară blocată.

ETIOLOGIE

În timp ce multe afecțiuni medicale și chirurgicale au fost asociate cu dezvoltarea LPA și ARDS, cele mai multe cazuri (>80%) sunt determinate de un număr relativ mic de tulburări clinice, și anume, sindromul de sepsis sever și/sau pneumonia bacteriană (40-50%), traumatisme, transfuzii multiple, aspirația conținutului gastric și supradoză de medicamente. Printre pacienții cu traumatisme, contuziile pulmonare, fracturile osoase multiple și traumatismele peretelui toracic/ toracele instabil sunt cele mai frecvent raportate afecțiuni chirurgicale în ARDS, în timp ce traumatismele cefalice, iminența de înec, inhalarea de substanțe toxice și arsurile sunt cauze rare. Riscurile dezvoltării ARDS sunt crescute la pacienții care suferă de mai mult de o afecțiune medicală sau chirurgicală predispozantă

Scanned with OKEN Scanner

(ex. riscul de ARDS crește de la 25% la pacienții cu traumatism sever la 56% la cei cu traumatism și sepsis).

Mai multe alte variabile clinice au fost asociate cu dezvoltarea ARDS. Acestea includ vârsta înaintată, consumul cronic de alcool, acidoza metabolică și severitatea bolilor critice. Pacienții cu traumatism cu scorul APACHE II ≥ 16 (Cap. 25) au o creștere de 2,5 ori a riscului dezvoltării ARDS, iar cei cu scor > 20 au o incidență a ARDS de trei ori mai mare decât cei cu scor APACHE II ≤9.

EVOLUȚIE CLINICĂ ȘI FIZIOPATOLOGIE

Istoricul natural al ARDS este marcat de trei faze – exsudativă, proliferativă și fibrotică –, fiecare cu caracteristici clinice și patologice (Fig. 29-1).

Faza exsudativă

(Fig. 29-2) În această fază, celulele endoteliale capilare alveolare și pneumocitele tip I (celulele epiteliale alveolare) sunt lezate, conducând la pierderea etanșeității normale a barierei alveolare pentru lichide și macromolecule. Lichidul de edem, bogat în proteine, se acumulează în spațiile interstițiale și alveolare. În faza acută, în plămân sunt prezente concentrații semnificative de citokine (ex. interleukina 1, interleukina 8 și factorul de necroză tumorală α) și mediatori lipidici (ex. leucotriena B_4). Ca răspuns la mediatorii proinflamatori, leucocitele (în special neutrofilele) se deplasează în interstițiul pulmonar și alveole. În plus, proteinele plasmatice condensate se agregă în spațiile aeriene cu debriuri celulare și surfactant pulmonar disfuncțional, formând spirale de membrane hialine. Leziunea vasculară pulmonară apare, de asemenea, devreme în ARDS, cu obliterare vasculară prin microtrombi și proliferare fibrocelulară (Fig. 29-3).

Edemul alveolar implică predominant porțiunile *dependente* ale plămânului, conducând la diminuarea aerării și atelectazie. Colapsul unor secțiuni mari de plămân dependent

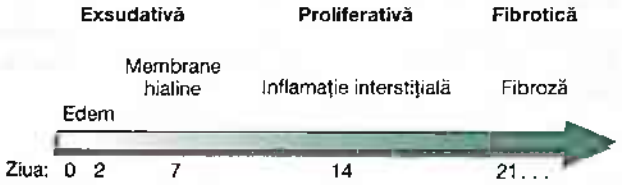


FIGURA 29-1
Diagramă ce ilustrează evoluția în timp a dezvoltării și rezoluției ARDS. Faza exsudativă este notabilă pentru edemul alveolar incipient și infiltrația leucocitară bogată în neutrofile a plămânilor cu formarea consecutivă de membrane hialine, prin afectarea alveolară difuză. La 7 zile, urmează o fază proliferativă cu inflamație interstițială accentuată și modificări fibrotice precoce. La aproximativ 3 săptămâni după leziunea pulmonară primară, cei mai mulți pacienți se refac. Totuși, anumiți pacienți intră în faza fibrotică, cu fibroză substanțială și formare de bule.

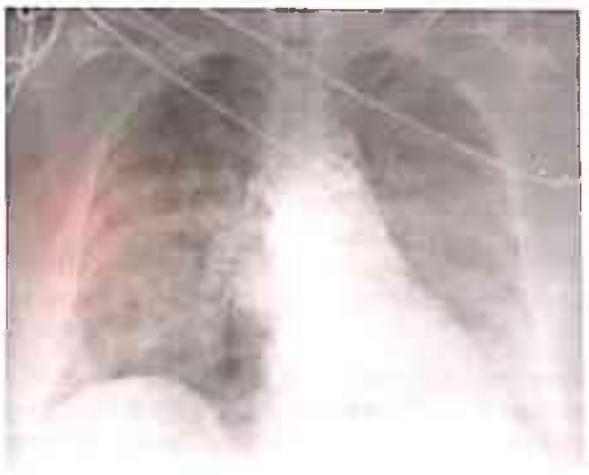


FIGURA 29-2
Radiografie toracică reprezentativă antero-posterioară (AP) în faza exsudativă a ARDS, când indică infiltrate interstițiale și alveolare difuze, ce pot fi dificil de deosebit de insuficiența ventriculară stângă.

scade marcant complianța pulmonară. Consecutiv, se dezvoltă șunt intrapulmonar și hipoxemie, iar travaliul respirator crește, conducând la dispnee. Alterările fiziopatologice în spațiile alveolare sunt exacerbate de ocluzia microvasculară, care conduce la reducerea fluxului sangvin arterial pulmonar în porțiunile ventilate ale plămânului, crescând spațiul mort, și la hipertensiune pulmonară. Astfel, pe lângă hipoxemia severă, hipercapnia secundară unei creșteri a spațiului mort pulmonar este, de asemenea, accentuată în ARDS incipient.

Faza exsudativă cuprinde primele 7 zile ale bolii, după expunerea la un factor de risc precipitant pentru ARDS, în care pacientul experimentează debutul simptomelor respiratorii. Deși de obicei apar în 12-36 de ore după afectarea inițială, simptomele pot fi întârziate 5-7 zile. Dispneea apare cu senzația de respirație superficială rapidă și incapacitatea de a inspira suficient aer. Tahipneea și travaliul respirator crescut duc frecvent la oboseală respiratorie și, în final, la insuficiență respiratorie. Valorile parametrilor de laborator sunt în general nespecifice și indică în primul rând afecțiunile clinice subiacente. Radiografia toracică relevă de obicei opacități alveolare și interstițiale ce implică cel puțin trei sferturi din câmpurile pulmonare (Fig. 29-2). Deși sunt caracteristice pentru ARDS și LPA, aceste modificări radiologice nu sunt specifice și nu pot fi diferențiate de edemul pulmonar cardiogen (Cap. 30). Spre deosebire de ultimul, totuși, radiografia toracică în ARDS indică rar cardiomegalie, revărsate pleurale sau redistribuție vasculară pulmonară. Tomografia computerizată toracică (CT) în ARDS indică eterogenitate mare a implicării plămânului (Fig 29-4).

Deoarece trăsăturile incipiente ale ARDS și LPA sunt nespecifice, trebuie luate în considerare diagnosticele alternative. În diagnosticul diferențial al ARDS, cele mai

Scanned with OKEN Scanner

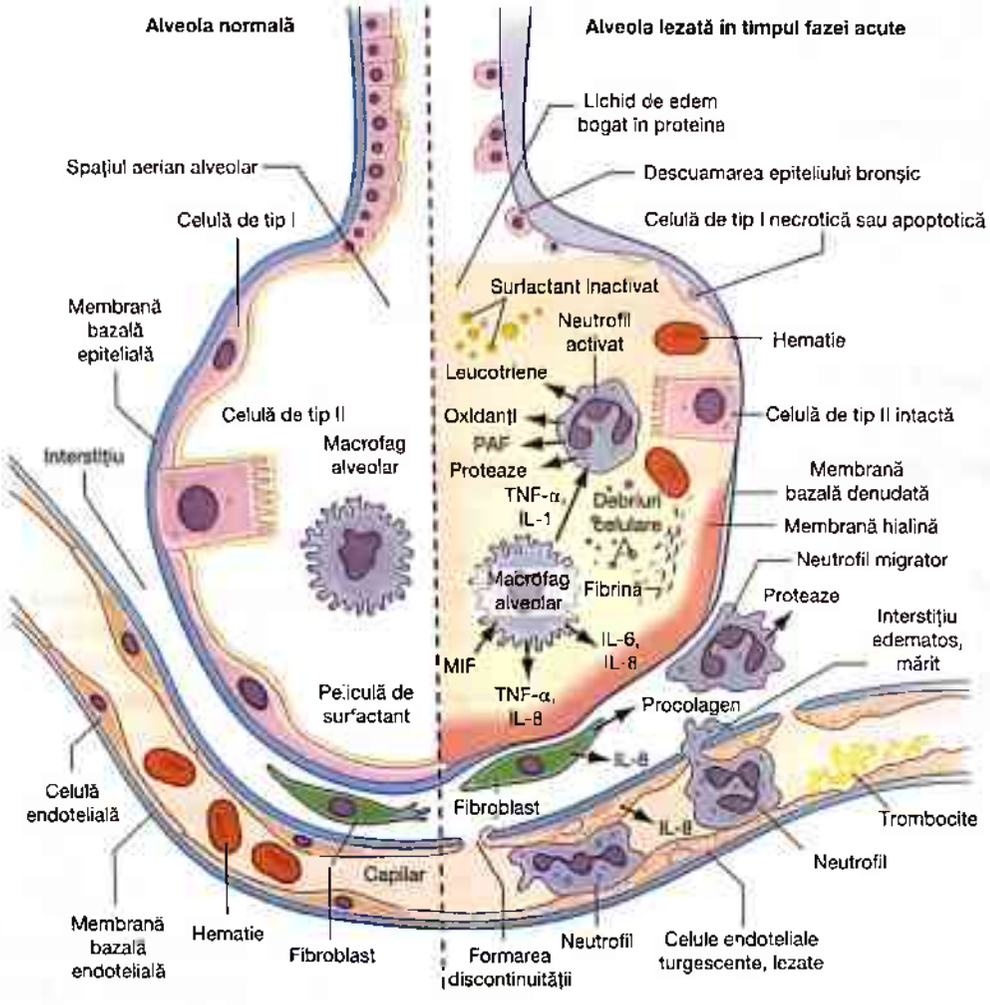


FIGURA 29-3

Alveola normală (partea stângă) și alveola lezată în faza acută a leziunii pulmonare acute și sindromul de detresă respiratorie acută (partea dreaptă). În faza acută a sindromului (partea dreaptă), apare descuamarea celulelor epiteliale bronșice și alveolare, cu formarea membranelor hialine bogate în proteine pe membrana bazală denudată. Neutrofilele aderă la endoteliul capilar lezat și migrează prin interstițiu în spațiul aerian, care este umplut cu lichid de edem bogat în proteine. În spațiul aerian, un macrofag alveolar secretă citokine, interleukine 1, 6, 8 și 10 (IL-1, -6, -8, -10) și factor de necroză tumorală α (TNF-α), care acționează local pentru a stimula chemotactismul și a activa neutrofilele. Macrofagele secretă și alte citokine, precum IL-1, -6 și -10. IL-1 poate stimula și producția de matrice extracelulară de către fibroblaști. Neutrofilele pot elibera oxidanți, proteaze, leucotriene și alte molecule proinflamatorii, precum factorul activator al trombocitelor (PAF). Un număr de mediatori antiinflamatori sunt, de asemenea, prezenți în mediul alveolar, inclusiv antagonistul de receptori IL-8, receptorul de TNF-α solubil, autoanticorpi anti-IL-8 și citokinele, precum IL-10 și -11 (nedesenate). Influxul lichidului de edem bogat în proteine în alveole a condus la inactivarea surfactantului. MIF, factor inhibitor al macrofagelor *(Din LB Ware, MA Matthay: N Engl J Med 342:1334, 2000, cu permisiune.)*

frecvente afecțiuni sunt edemul pulmonar cardiogen, pneumonia difuză și hemoragia alveolară. Diagnosticele mai puțin frecvente includ boli pulmonare interstițiale acute (ex. pneumonita interstițială acută [Cap. 19]), leziuni imunologice acute (ex. pneumonita de hipersensibilitate [Cap. 9]) leziunile toxice (ex. pneumonita de iradiere) și edemul pulmonar neurogen.

Faza proliferativă

Această fază a ARDS durează de obicei din ziua 7 până în ziua 21. Cei mai mulți pacienți se refac rapid și sunt eliberați de ventilația mecanică în timpul acestei faze. În ciuda ameliorării, mulți pot experimenta încă dispnee, tahipnee și hipoxemie. Unii pacienți dezvoltă leziuni pulmonare progresive și modificări precoce de fibroză pulmonară în timpul fazei proliferative. Din punct de vedere histologic, primele semne de rezoluție sunt deseori evidente în această fază, cu inițierea reparației pulmonare, organizarea exsudatelor alveolare și trecere de la infiltratul pulmonar în care predomină neutrofilele la cel cu limfocite predominante. Ca parte a procesului reparator, există o proliferare a pneumocitelor de tip II de-a lungul membranelor bazale alveolare. Aceste celule epiteliale specializate sintetizează

Scanned with OKEN Scanner

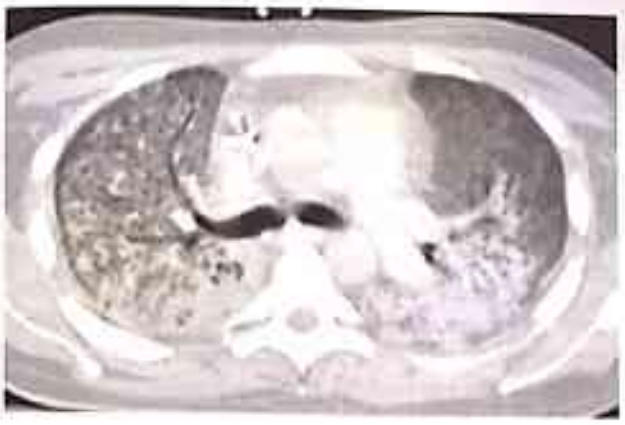


FIGURA 29-4
Tomografie computerizată toracică reprezentativă în timpul fazei exsudative a ARDS în care predomină edemul alveolar *dependent* şi atelectazia.

surfactant pulmonar nou şi se diferenţiază în pneumocite de tip I. Prezenţa peptidului procolagen de tip III alveolar, un marker al fibrozei pulmonare, este asociată cu evoluţie clinică prelungită şi creşterea mortalităţii prin ARDS.

Faza fibrotică

În timp ce mulţi pacienţi cu ARDS îşi refac funcţia pulmonară la 3-4 săptămâni după leziunea pulmonară iniţială, unii vor intra în faza fibrotică, putând necesita suport de ventilaţie mecanică şi/sau suplimentarea oxigenului pe termen lung. Din punct de vedere histologic, edemul alveolar şi exsudatele inflamatorii ale primelor faze sunt acum convertite la fibroză extensivă a ducturilor alveolare şi interstiţială. Arhitectura acinară este discontinuă semnificativ, conducând la modificări asemănătoare emfizemului, cu bule mari. Fibroproliferarea intimei în microcirculaţia pulmonară conduce la ocluzie vasculară progresivă şi hipertensiune pulmonară. Consecinţele fiziologice includ risc crescut de pneumotorax, reducerea complianţei pulmonare şi creşterea spaţiului mort pulmonar. În această fază tardivă, pacienţii experimentează povara substanţială a morbidităţii excesive. Biopsia pulmonară ce dovedeşte fibroza pulmonară este asociată cu mortalitate crescută în orice fază a ARDS.

TRATAMENT Sindromul de detresă respiratorie acută

PRINCIPII GENERALE Reducerile recente ale mortalităţii în ARDS/LPA sunt în mare parte rezultatul progreselor generale privind îngrijirea pacienţilor cu afecţiuni critice (Cap. 25). Astfel, îngrijirea acestor pacienţi necesită atenţie deosebită la (1) recunoaşterea şi tratarea afecţiunilor medicale şi chirurgicale subiacente (ex. sepsis, aspiraţie, traumatism), (2) minimizarea procedurilor şi a complicaţiilor acestora, (3) profilaxia tromboembolismului venos, sângerării gastrointestinale, aspiraţiei, sedării excesive şi infecţiilor cateterului venos central, (4) recunoaşterea rapidă a infecţiilor nosocomiale şi (5) asigurarea nutriţiei adecvate.

MANAGEMENTUL VENTILAŢIEI MECANICE (Vezi şi Cap. 26) Pacienţii care îndeplinesc criteriile clinice de ARDS obosesc frecvent ca urmare a travaliului respirator crescut şi hipoxiei progresive, necesitând ventilaţie mecanică de suport.

Leziunea pulmonară indusă de ventilaţia mecanică În ciuda potenţialului de salvare a vieţii, ventilaţia mecanică poate agrava leziunea pulmonară. Modele experimentale au demonstrat că leziunile pulmonare induse de ventilator par să necesite două procese: supradistensie alveolară repetată şi colaps alveolar recurent. Evident clar pe CT toracică (Fig. 29-4), ARDS este o tulburare eterogenă, în principal implicând porţiuni dependente ale plămânului cu cruţarea relativă a altor regiuni. Din cauza complianţei lor diferite, încercările de a umfla complet plămânul condensat pot conduce la supradistensia şi lezarea mai multor zone „normale" ale plămânului. Leziunea indusă de ventilaţia mecanică poate fi demonstrată pe modele experimentale de LPA, cu volum curent (V_c) crescut, ventilaţia ducând la afectare alveolară sinergică suplimentară. Aceste constatări conduc la ipoteza că pacienţii ventilaţi care suferă de LPA sau ARDS cu V_c mai scăzut ar fi protejaţi împotriva leziunilor pulmonare induse de ventilaţia mecanică şi şi-ar îmbunătăţi rezultatele clinice.

Un studiu amplu, controlat, randomizat, realizat de Institutul Naţional de Sănătate (National Institutes of Health) şi condus de Reţeaua ARDS a comparat ventilaţia cu V_c scăzut (6 mL/kg de greutate corporală prezisă) cu ventilaţia cu V_c convenţional (12 mL/kg de greutate corporală prezisă). Mortalitatea a fost semnificativ mai mică la pacienţii cu V_c mai scăzut (31%) comparativ cu pacienţii cu V_c convenţional (40%). Această îmbunătăţire a supravieţuirii reprezintă cel mai substanţial beneficiu privind mortalitatea prin ARDS demonstrat de *orice* intervenţie terapeutică în ARDS până în prezent.

Prevenirea colapsului alveolar În ARDS, prezenţa lichidului alveolar şi interstiţial şi pierderea surfactantului pot conduce la o reducere marcată a complianţei pulmonare. Fără o creştere a presiunii teleexpiratorii, poate apărea un colaps alveolar semnificativ la finalul expiraţiei, afectând oxigenarea. În cele mai multe instituţii clinice, presiunea teleexpiratorie pozitivă (PEEP) este setată empiric să minimizeze Fio_2 şi să maximizeze Pao_2. La cele mai moderne ventilatoare mecanice, este posibilă configurarea unei curbe statice presiune-volum pentru sistemul respirator. Punctul inferior de inflexiune pe curbă reprezintă deschiderea alveolară (sau

„recrutarea"). Presiunea la acest punct, de obicei 12-15 mmHg în ARDS, este teoretic „PEEP optimă" pentru recrutarea alveolară. Dozarea PEEP pentru punctul inferior de inflexiune pe curba statică presiune-volum a fost presupusă că ţine plămânul deschis, ameliorând oxigenarea şi protejând împotriva leziunii pulmonare. Trei studii mari randomizate au investigat utilitatea strategiilor bazate pe PEEP de a ţine plămânul deschis. În toate cele trei studii, ameliorarea funcţiei pulmonare a fost evidentă, dar nu au existat diferenţe semnificative privind mortalitatea generală. Până când vor deveni disponibile mai multe date privind utilitatea clinică a PEEP crescute, este recomandabilă setarea PEEP pentru a minimiza Fio_2 şi optimiza Pao_2 (Cap. 26). Măsurarea presiunilor esofagiene pentru estimarea presiunii transpulmonare poate ajuta la identificarea unei PEEP optime la anumiţi pacienţi.

Oxigenarea poate fi, de asemenea, îmbunătăţită prin creşterea presiunii medii a căilor aeriene cu „raport invers de ventilaţie". În această tehnică, timpul inspirator (*I*) este prelungit, astfel încât să fie mai lung decât timpul expirator (*E*) (*I:E >1:1*). Odată cu diminuarea timpului de expiraţie, hiperinflaţia dinamică conduce la presiune teleexpiratorie crescută, similară PEEP prescrisă ventilatorului. Acest mod de ventilaţie are avantajul ameliorării oxigenării cu presiuni de vârf mai mici decât ventilaţia convenţională. Deşi raportul invers al ventilaţiei poate ameliora oxigenarea şi ajuta la reducerea Fio_2 la ≤0,60 pentru evitarea posibilei toxicităţi a oxigenului, nu a fost demonstrat niciun beneficiu în ceea ce priveşte mortalitatea în ARDS. Manevrele de recrutare care cresc provizoriu PEEP pentru a „recruta" plămânul atelectatic pot, de asemenea, să crească oxigenarea, dar nu a fost încă stabilit un beneficiu privind mortalitatea.

În mai multe studii randomizate, ventilaţia mecanică în clinostatism cu faţa în jos (pronaţie) a îmbunătăţit oxigenarea arterială, dar efectul său asupra supravieţuirii şi altor rezultate clinice importante rămâne incert. Mai mult, dacă echipa de terapie intensivă nu are experienţă în „pronaţie", repoziţionarea pacientului cu afecţiune critică poate fi riscantă, conducând la extubare endotraheală accidentală, pierderea cateterelor venoase centrale şi leziuni ortopedice. Până la validarea eficacităţii sale, ventilaţia în poziţie de pronaţie trebuie rezervată doar pacienţilor cu ARDS foarte grav.

Alte strategii de ventilaţie mecanică La pacienţii cu ARDS au fost testate diverse strategii suplimentare de ventilaţie mecanică ce utilizează echipament specializat, cele mai multe cu rezultate mixte sau dezamăgitoare la adulţi. Acestea includ ventilaţia cu frecvenţă crescută (VFC) (ventilaţia la frecvenţe respiratorii extrem de crescute [5-20 cicluri pe secundă] şi V_Ts scăzută [1- 2mL/ kg]. Ventilaţia parţial lichidă (VPL) cu perfluorocarbon, un lichid inert, cu densitate crescută, care solubilizează uşor oxigenul şi dioxidul de carbon, a dezvăluit date preliminare promiţătoare privind funcţia pulmonară a pacienţilor cu ARDS, dar de asemenea fără beneficii legate de supravieţuire. Terapia de substituţie pulmonară cu oxigenare prin membrană extracorporală (OMEC), care oferă un beneficiu de supravieţuire clar în sindromul de detresă respiratorie neonatală, poate de asemenea să aibă utilitate la anumiţi pacienţi adulţi cu ARDS.

Datele în sprijinul eficacităţii terapiilor de ventilaţie „adjuvantă" (ex. PEEP crescută, raport invers al ventilaţiei, manevrele de recrutare, poziţia cu faţa în jos, VFC, OMEC şi VPL) rămân incomplete, astfel că aceste modalităţi nu sunt folosite în mod obişnuit.

MANAGEMENTUL LICHIDELOR (vezi şi Cap. 25) Permeabilitatea vasculară pulmonară crescută, ce conduce la edem interstiţial şi alveolar bogat în proteine, este o caracteristică centrală a ARDS. În plus, afectarea integrităţii vasculare măreşte creşterea normală a apei extravasculare pulmonare ce apare odată cu creşterea presiunii atriale stângi. Menţinerea unei presiuni de umplere atrială stângă normale sau scăzute minimizează edemul pulmonar şi previne mai departe diminuările oxigenării arteriale şi complianţei pulmonare, îmbunătăţeşte mecanica pulmonară, scurtează spitalizarea în UTI şi durata ventilaţiei mecanice şi este asociată cu o mortalitate mai mică atât la pacienţii din UTI, atât medicale, cât şi chirurgicale. Astfel, încercările agresive de a reduce presiunile de umplere atrială prin restricţia lichidelor şi diuretice trebuie să fie un aspect important al terapiei ARDS, limitat doar de hipotensiune şi hipoperfuzia organelor importante precum rinichii.

GLUCOCORTICOIZII Mediatorii inflamatori şi leucocitele sunt abundente în plămânii pacienţilor cu ARDS. S-au făcut multe încercări de tratare a ARDS precoce şi tardiv cu glucocorticoizi, pentru reducerea acestei inflamaţii pulmonare potenţial dăunătoare. Puţine studii au arătat vreun beneficiu. Dovezile actuale *nu* susţin folosirea dozelor mari de glucocorticoizi în îngrijirea pacienţilor cu ARDS.

ALTE TERAPII Studii clinice de substituţie a surfactantului şi multiple alte terapii medicale s-au dovedit dezamăgitoare. Inhalarea oxidului nitric (NO) poate ameliora temporar oxigenarea, dar nu îmbunătăţeşte supravieţuirea şi nu scade timpul de ventilaţie mecanică. Prin urmare, utilizarea NO *nu* este recomandată în prezent în ARDS.

RECOMANDĂRI Multe studii clinice au fost desfăşurate pentru a îmbunătăţi rezultatul pacienţilor cu ARDS; cele mai multe au fost fără succes în modificarea istoricului natural. Numărul mare şi eficacitatea clinică nesigură a terapiilor ARDS pot face dificilă pentru clinicieni selectarea unui plan de tratament raţional, iar

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 29-3

RECOMANDĂRI BAZATE PE DOVEZI PENTRU TERAPIILE ARDS

TRATAMENT	RECOMANDĂRI[a]
Ventilație mecanică:	
Volum curent scăzut	A
Minimizarea presiunilor de umplere atrială stângă	B
PEEP crescută sau „plămân deschis"	C
Clinostatism cu fața în jos (pronație)	C
Manevre de recrutare	C
OMEC	C
Ventilație cu frecvență crescută	D
Glucocorticoizi	D
Substituția surfactantului, inhalarea oxidului nitric și alte terapii antiinflamatorii (ex. ketoconazol, PGE1, AINS)	D

[a] A, terapie recomandată bazată pe dovezi clinice puternice din studii clinice randomizate; B, terapie recomandată bazată pe date clinice de susținere, dar limitate; C, dovezi nedeterminate: recomandată doar ca terapie alternativă; D, terapie nerecomandată, bazată pe dovezi clinice împotriva eficacității ei.

Abrevieri: ARDS, sindrom de detresă respiratorie acută; OMEC, oxigenare prin membrană extracorporală; AINS, medicamente antiinflamatoare nesteroidine; PEEP, presiune teleexpiratorie pozitivă; PGE_1, prostaglandine E_1.

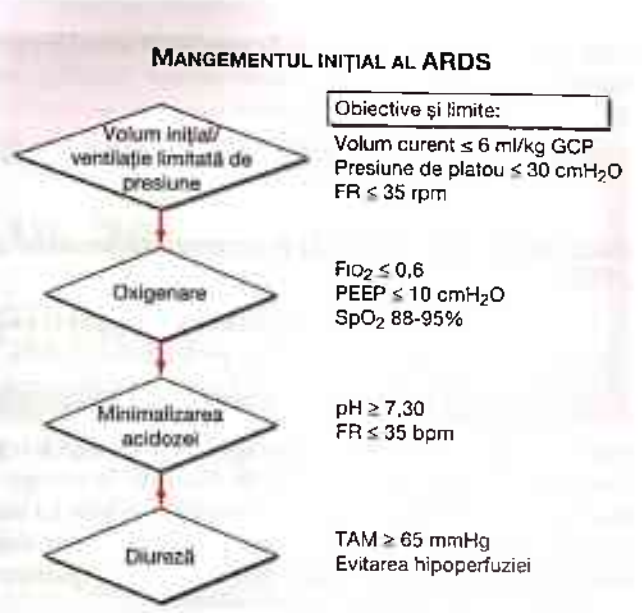


FIGURA 29-5

Algoritm pentru managementul inițial a ARDS. Studiile clinice au oferit obiectivele terapeutice bazate pe dovezi pentru o abordare etapizată a ventilației mecanice precoce, oxigenării și corectării acidozei și diurezei la pacienții în stare critică cu ARDS.

bolile critice ale pacientului pot tenta specialistul să încerce terapii nedovedite și potențial dăunătoare. În timp ce rezultatele studiilor clinice mari trebuie să fie judicios administrate *individual* la pacienți, recomandările bazate pe dovezi sunt rezumate în **Tabelul 29-3**, iar un algoritm pentru obiectivele terapeutice inițiale și limitele managementului ARDS este oferit în **Fig. 29-5**.

PROGNOSTIC

Mortalitatea

Mortalitatea recent estimată pentru ARDS este cuprinsă între 26 și 44%. Există o variabilitate substanțială, dar este evidentă tendința de îmbunătățire a prognosticului ARDS. De interes, mortalitatea în ARDS este atribuibilă în mare parte cauzelor nepulmonare, sepsisul și insuficiența de organ de cauză nepulmonară reprezentând cauza pentru >80% din decese. Astfel, îmbunătățirea supraviețuirii este probabil secundară progreselor privind îngrijirea pacienților septici/infectați și a celor cu insuficiență multiplă de organe (Cap. 25).

Au fost identificați mai mulți factori de risc pentru mortalitate, care ajută la estimarea prognosticului. Similar factorilor de risc pentru dezvoltarea ARDS, factorii de risc majori pentru mortalitatea din ARDS sunt, de asemenea, nepulmonari. Vârsta înaintată este un factor de risc important. Pacienții cu vârsta > 75 de ani prezintă o mortalitate substanțial crescută (~60%) comparativ cu cei <45 de ani (~20%). De asemenea, pacienții în vârstă de >60 ani cu ARDS și sepsis au o mortalitate de trei ori mai mare comparativ cu cei <60 de ani. Disfuncția de organ preexistentă ca urmare a unei afecțiuni medicale cronice este un important factor de risc suplimentar pentru mortalitate crescută. În special, bolile hepatice cronice, ciroza, consumul cronic de alcool, imunosupresia cronică, sepsisul, boala renală cronică, orice insuficiență de organ nepulmonar și scorurile crescute APACHE II (Cap. 25) au fost, de asemenea, corelate cu mortalitate crescută în ARDS. Mai mulți factori legați de afecțiuni clinice preexistente cresc, de asemenea, riscul de mortalitate prin ARDS. Pacienții cu ARDS cauzat de leziune pulmonară directă (inclusiv pneumonie, contuzie pulmonară și aspirație; Tabelul 29-1) au o mortalitate de aproape două ori mai mare decât a celor cu leziuni pulmonare de cauze indirecte, în timp ce pacienții cu ARDS și traumatism sau intervenții chirurgicale, în special cei fără leziuni pulmonare directe, au o rată de supraviețuire mai mare decât alți pacienți cu ARDS.

Surprinzător, au valoare mică în prezicerea mortalității ARDS raportul Pa_{O_2}/Fi_{O_2} și oricare din următoarele măsuri ale severității leziunii pulmonare: nivelul PEEP folosit în ventilația mecanică, complianța respiratorie, extensia

infiltratelor alveolare pe radiografia toracică și scorul leziunii pulmonare (un compus al tuturor acestor variabile). În orice caz, date recente indică faptul că o creștere precoce (în 24 de ore de la prezentare) a spațiului mort și a indicelui de oxigenare poate prezice mortalitatea crescută prin ARDS.

Recuperarea funcțională a supraviețuitorilor ARDS

Deși este ceva obișnuit pentru pacienții cu ARDS să experimenteze insuficiență respiratorie prelungită și să rămână dependenți de ventilația mecanică pentru a supraviețui, constituie o mărturie a capacității de vindecare a plămânului faptul că majoritatea pacienților își recuperează funcția pulmonară aproape normală. Pacienții își recuperează de obicei funcția pulmonară maximă în 6 luni. La un an după extubarea endotraheală, mai mult de o treime din supraviețuitorii ARDS au valori spirometrice și capacitate de difuziune normale. Cei mai mulți dintre ceilalți pacienți prezintă doar anomalii ușoare ale funcției pulmonare. Spre deosebire de riscul de mortalitate, recuperarea funcției pulmonare este puternic asociată cu extinderea leziunii pulmonare în ARDS incipient. Complianța pulmonară statică scăzută, nivelurile crescute de PEEP necesară, durata mai mare de ventilație mecanică și scorurile crescute ale leziunii pulmonare, toate sunt asociate cu o recuperare mai slabă a funcției pulmonare. Când sunt îngrijiți supraviețuitori ai ARDS este important să se conștientizeze potențialul pentru o povară substanțială a simptomelor emoționale și respiratorii. Supraviețuitorii ARDS au rate semnificative de depresie și tulburare de stres postraumatic.

MULȚUMIRI

Autorii mulțumesc autorului anterior, Dr. Steven D. Shapiro, pentru contribuția la acest capitol.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 30

ȘOCUL CARDIOGEN ȘI EDEMUL PULMONAR

Judith S. Hochman ■ David H. Ingbar

Șocul cardiogen și edemul pulmonar sunt afecțiuni potențial fatale, care ar trebui tratate ca urgențe medicale. Cea mai frecventă etiologie a ambelor este disfuncția severă a ventriculului stâng (VS), care conduce la congestie pulmonară și/sau hipoperfuzie sistemică (Fig. 30-1). Fiziopatologia edemului pulmonar și a șocului este discutată în Cap. 2 și respectiv Cap. 27.

ȘOCUL CARDIOGEN

Șocul cardiogen (ȘC) se caracterizează prin hipoperfuzie sistemică secundară diminuării severe a indexului cardiac [<2,2 (L/min)/m^2] și hipotensiune arterială sistolică susținută (<90 mmHg), în ciuda presiunii de umplere crescute [presiune capilară pulmonară blocată (PCBP) >18 mmHg]. Este asociată cu o rată de mortalitate intraspitalicească >50%. Principalele cauze de ȘC sunt enumerate în Tabelul 30-1. Insuficiența circulatorie ca urmare a disfuncției cardiace poate fi cauzată de insuficiență miocardică primară, cel mai adesea secundară infarctului miocardic (IM) (Cap. 33), și mai puțin frecvent de cardiomiopatie sau miocardită, tamponadă cardiacă ori afecțiune cardiacă valvulară critică.

Incidența

ȘC este principala cauză de deces la pacienții spitalizați cu IM. Terapia de reperfuzie precoce pentru IM acut scade incidența ȘC. Incidența ȘC care complică IM acut a fost de 20% în anii 1960, a rămas la aproximativ 8% timp de peste 20 de ani, dar a scăzut la 5-7% în primul deceniu al acestui mileniu. În mod tipic, șocul este asociat cu IM cu supradenivelare a segmentului ST (STEMI) și mai rar cu IM fără supradenivelare ST (Cap. 33).

Insuficiența VS este responsabilă pentru circa 80% din cazurile de ȘC care complică IM acut. Restul sunt cauzate de insuficiență mitrală acută severă (IMi), ruptură de sept ventricular (RSV), insuficiența predominantă a

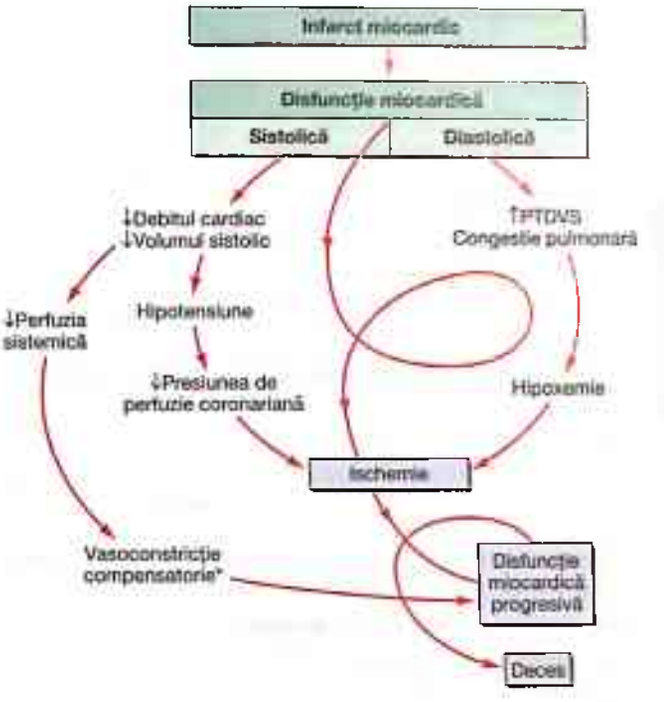


FIGURA 30-1
Fiziopatologia șocului cardiogen. Disfuncția miocardică sistolică și diastolică determină reducerea debitului cardiac și deseori congestie pulmonară. Apare hipoperfuzie sistemică și coronariană, care cauzează ischemie progresivă. Deși sunt activate numeroase mecanisme compensatorii în încercarea de a susține circulația, acestea pot deveni maladaptative și produce agravarea hemodinamicii.* Eliberarea de citokine inflamatorii după infarct miocardic poate conduce la expresia sintetazei inductibilă a oxidul nitric, exces de oxid nitric și vasodilatație necorespunzătoare. Aceasta reduce și mai mult perfuzia sistemică și coronariană. Se creează o spirală vicioasă a disfuncției miocardice progresive care în final conduce la deces, dacă nu este întreruptă. PTDVS, presiunea telediastolică ventriculară stângă (După SM Holtenberg et al: *Ann Intern Med* 131:47, 1999.)

TABELUL 30-1

ETIOLOGIA ŞOCULUI CARDIOGEN (ŞC)[a] ŞI A EDEMULUI PULMONAR CARDIOGEN

Etiologia şocului cardiogen sau a edemului pulmonar
Ischemie/infarct miocardic acut
Insuficienţă VS
Ruptură de sept ventricular
Ruptură de muşchi papilari/cordaje – Insuficienţă mitrală severă
Ruptură de perete liber ventricular cu tamponadă subacută
Alte afecţiuni care complică IM mari
Hemoragie
Infecţie
Exces de medicaţie cu efect inotrop negativ sau vasodilatator
Valvulopatie cardiacă anterioară
Hiperglicemie/cetoacidoză
Post-stop cardiac
Post-cardiotomie
Tahiaritmii susţinute refractare
Miocardită fulminantă acută
Cardiomiopatie în stadiu terminal
Dilatare apicală a ventriculului stâng
Cardiomiopatie Takotsubo
Cardiomiopatie hipertrofică cu obstrucţie severă a fluxului de evacuare
Disecţie aortică cu insuficienţă aortică sau tamponadă
Embolie pulmonară
Valvulopatie cardiacă severă
Stenoză aortică sau mitrală critică
Insuficienţă aortică sau mitrală acută severă
Toxic-metabolică
Supradozare de beta-blocant sau de antagonist al canalelor de calciu
Alte etiologii ale şocului cardiogen[b]
Insuficienţă VD cauzată de:
Infarct miocardic acut
Cord pulmonar acut
Bradiaritmii susţinute refractare
Tamponadă pericardică
Toxic-metabolică
Acidoză severă, hipoxemie severă

[a] Sunt enumerate etiologiile ŞC. Cele mai multe dintre ele pot cauza edem pulmonar în loc de şoc sau edem pulmonar cu ŞC.
[b] Acestea cauzează ŞC, dar nu şi edem pulmonar.
Abrevieri: VS, ventricul stâng; VR, ventricul drept.

ventriculului drept (VD) şi ruptură de perete liber ventricular sau tamponadă cardiacă.

Fiziopatologie

ŞC se caracterizează printr-un cerc vicios în care deprimarea contractilităţii miocardice, de obicei din cauza ischemiei, conduce la scăderea debitului cardiac şi a tensiunii arteriale (TA), care determină hipoperfuzie miocardică şi agravarea ischemiei şi a reducerii debitului cardiac (Fig. 30-1). Disfuncţia miocardică sistolică reduce volumul sistolic şi, împreună cu disfuncţia diastolică, determină creşterea presiunii telediastolice a VS şi a PCBP, precum şi congestie pulmonară. Perfuzia coronariană redusă conduce la agravarea ischemiei şi disfuncţie miocardică progresivă pe o spirală descendentă care, dacă nu e întreruptă, este deseori fatală. Sindromul de reacţie inflamatorie sistemică poate însoţi infarctele voluminoase şi şocul. Citokinele inflamatorii, sintetaza inductibilă a oxidului nitric şi excesul de oxid nitric şi peroxinitrit pot contribui la geneza ŞC, precum şi a altor forme de şoc (Cap. 27). Acidoza lactică secundară hipoperfuziei tisulare şi hipoxemia cauzată de edemul pulmonar pot fi consecinţa insuficienţei de pompă şi ulterior contribuie la cercul vicios prin agravarea ischemiei miocardice şi a hipotensiunii. Acidoza severă (pH< 7,25) reduce eficacitatea catecolaminelor endogene şi a celor administrate exogen. Tahiaritmiile ventriculare sau atriale susţinute refractare pot cauza sau exacerba ŞC.

Profilul pacientului

La pacienţii cu IM acut, vârsta înaintată, sexul feminin, IM în antecedente, diabetul zaharat şi localizarea anterioară a IM se asociază cu risc crescut de ŞC. Şocul asociat cu un prim IM inferior trebuie să urgenteze căutarea unei cauze mecanice. Reinfarctizarea la scurt timp după IM creşte riscul de ŞC. Două treimi din pacienţii cu ŞC au stenoze care limitează fluxul în toate cele trei artere coronare principale, iar 20% au stenoză de arteră coronară principală stângă. ŞC poate apărea rareori în absenţa stenozei semnificative, cum se observă în dilatarea apicală a VS/cardiomiopatia Takotsubo.

Momentul apariţiei

Şocul este prezent la internare doar la un sfert din pacienţii care dezvoltă ŞC ce complică IM; la un alt sfert apare rapid după aceea, în primele 6 ore de la debutul IM. Un alt sfert dezvoltă şocul mai târziu, în cursul primei zile. Debutul ulterior al ŞC poate fi cauzat de reinfarctizare, expansiunea marcată a zonei de infarct sau o complicaţie mecanică.

Diagnostic

Din cauza stării instabile a acestor pacienţi, terapia de susţinere trebuie iniţiată simultan cu evaluarea diagnostică (**Fig. 30-2**). Trebuie realizate anamneza şi examenul fizic direcţionate, recoltate şi trimise în laborator probele sangvine şi efectuate electrocardiograma (ECG) şi radiografia toracică.

Ecocardiografia este un instrument diagnostic nepreţuit în cazul pacienţilor cu suspiciune de ŞC.

Tablou clinic

Cei mai mulţi pacienţi au durere toracică şi dispnee continue şi sunt palizi, manifestă teamă şi transpiră abundent.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

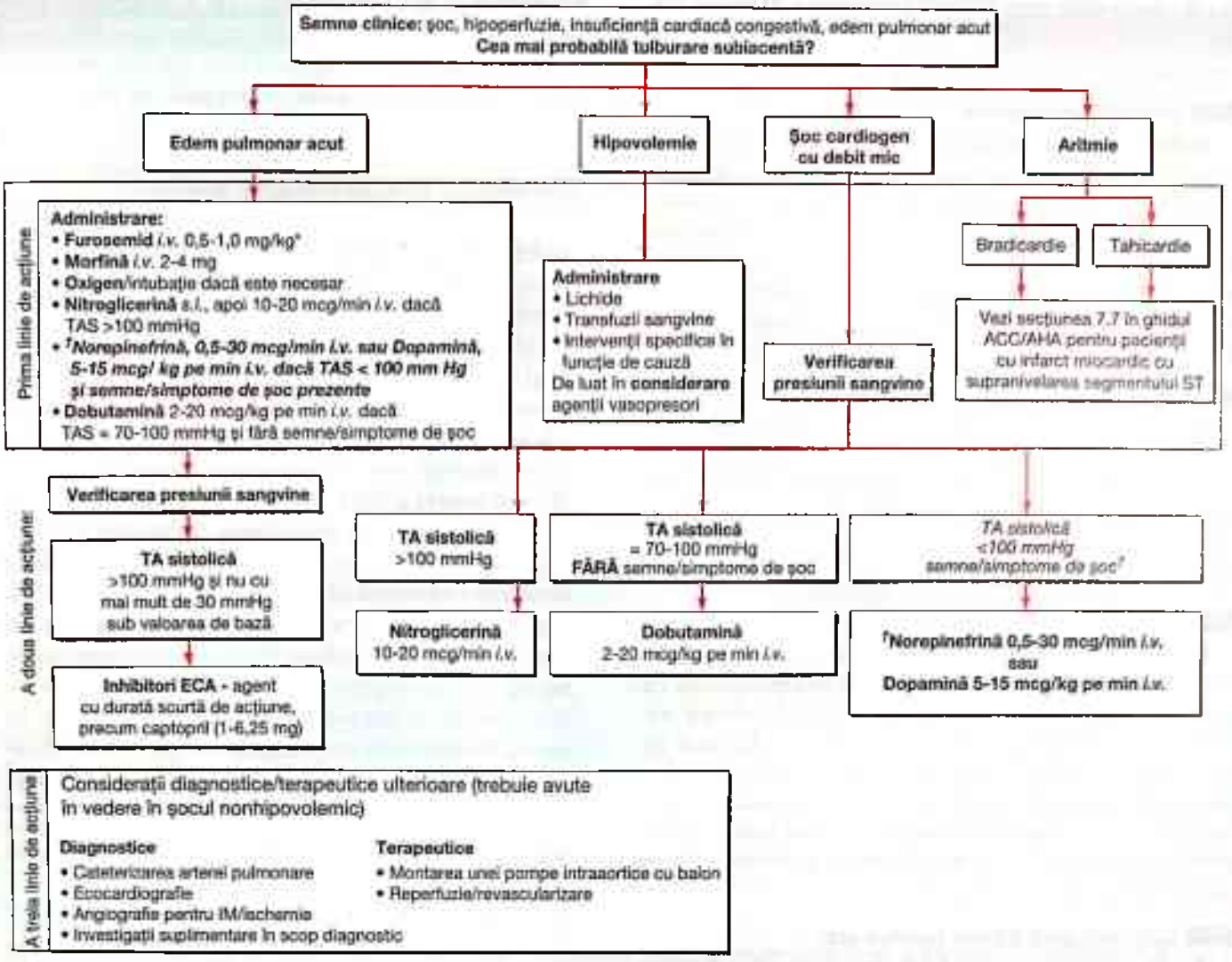


FIGURA 30-2

Managementul de urgență al pacienților cu șoc cardiogen, edem pulmonar acut sau ambele. *Furosemid: <0,5 mg/kg pentru debutul recent al edemului pulmonar acut fără hipervolemie; 1mg/kg pentru supraîncărcare volemică acută sau cronică, insuficiență renală. †Indică modificare față de recomandările din ghiduri publicate. ECA, enzima de conversie a angiotensinei; TA, tensiune arterială; IM, infarct miocardic. (Adaptat după *Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency cardiovascular care.* Part 7: The era of reperfusion: Section 1: Acute coronary syndromes (acute myocardial infarction). The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation 102:I172, 2000)

Starea mentală poate fi alterată, cu somnolență, confuzie și agitație. Pulsul este în mod tipic slab și rapid, adeseori în intervalul 90-110 bătăi/minut, sau poate fi prezentă bradicardie severă din cauza unui bloc cardiac de grad înalt. Presiunea sangvină sistolică este redusă (<90 mmHg), cu presiunea pulsului mică (<30 mmHg), dar ocazional TA poate fi menținută normală de rezistența vasculară sistemică foarte mare. Pot fi prezente tahipnee, respirații Cheyne-Stokes și distensie venoasă jugulară. Regiunea precordială este în mod tipic silențioasă, cu puls apical slab. S_1 este de obicei slab, și se poate ausculta un galop S_3. Insuficiența mitrală acută severă și RSV sunt asociate de obicei cu sufluri sistolice caracteristice (Cap. 33). Ralurile sunt prezente la majoritatea pacienților cu insuficiență ventriculară stângă care determină ȘC. Oliguria (debit urinar <30mL/oră) este frecventă.

Analize de laborator

Numărul de leucocite este în mod tipic crescut, cu deviere la stânga a formulei. În absența insuficienței renale anterioare, funcția renală este inițial normală, dar ureea și creatinina sangvine cresc progresiv. Transaminazele hepatice pot fi mult crescute din cauza hipoperfuziei ficatului. Hipoperfuzia tisulară poate determina acidoză cu deficit anionic și creșterea nivelului de acid lactic. Înainte de administrarea suplimentară de O_2, gazometria arterială evidențiază de obicei hipoxemie și acidoză metabolică, ce

pot fi compensate prin alcaloză respiratorie. Markerii cardiaci, creatin-fosfokinaza și fracțiunea MB a acesteia, și troponinele I și T sunt mult crescute.

Electrocardiograma

În ȘC secundar IM acut cu insuficiență VS, sunt de obicei prezente unde Q și/sau supradenivelarea segmentului ST > 2 mm în multiple derivații, sau bloc de ramură stângă. Peste jumătate din infarctele asociate cu șoc sunt anterioare. Ischemia globală din cauza stenozei severe a arterei coronare principale stângi este de obicei însoțită de subdenivelarea accentuată (>3 mm) a segmentului ST în mai multe derivații.

Radiografia toracică

Radiografia toracică evidențiază în mod tipic congestie vasculară pulmonară și deseori edem pulmonar, dar aceste modificări pot fi absente la o treime din pacienți. Dimensiunile cordului sunt de obicei normale când ȘC este cauzat de un prim IM, dar sunt mărite la pacienții cu IM în antecedente.

Ecocardiograma

La pacienții cu suspiciune de ȘC se recomandă efectuarea promptă a unei ecocardiografii bidimensionale cu evaluare Doppler color a fluxului, în scopul stabilirii etiologiei sale. Cartarea (*mapping*) Doppler evidențiază un șunt stânga-dreapta la pacienții cu RSV și permite evaluarea severității insuficienței mitrale când aceasta este prezentă. Poate fi vizualizată disecția de aortă proximală cu insuficiență aortică sau tamponadă ori se pot obține dovezi de embolie pulmonară (Cap. 20).

Cateterizarea arterei pulmonare

Există controverse privind folosirea cateterelor în artera pulmonară (Swan-Ganz) la pacienții cu suspiciune sau diagnostic stabilit de ȘC (Cap. 25). Utilizarea lor este în general recomandată pentru măsurarea presiunilor de umplere și a debitului cardiac, în scopul confirmării diagnosticului și al optimizării administrării *i.v.* de lichide, agenți inotropi și vasopresoare în șocul persistent (**Tabelul 30-2**). Trebuie obținute probe sangvine pentru măsurarea saturației în O_2 din atriul drept, ventriculul drept și artera pulmonară, în vederea excluderii unui șunt stânga-dreapta. Saturația în O_2 a sângelui venos mixt este scăzută și gradientul arterio-venos (AV) al O_2 este crescut, reflectând indexul cardiac scăzut și extracția O_2 procentuală mare. Totuși, când ȘC este însoțit de un sindrom de răspuns inflamator sistemic, diferențele (AV) O_2 pot să nu fie crescute (Cap. 27). PCPB este crescută. Totuși, administrarea de amine simpatomimetice poate întoarce la normal aceste măsurători și TA sistemică. În ȘC, rezistența vasculară sistemică poate fi scăzută, normală sau crescută. Egalizarea presiunilor de umplere dreaptă și stângă (atrială dreaptă și PCPB) sugerează tamponada cardiacă drept cauză a ȘC.

Cateterizarea cordului stâng și angiografia coronariană

Măsurarea presiunii VS și definirea anatomiei coronariene oferă informații utile și sunt indicate la majoritatea pacienților cu ȘC care complică IM. Cateterizarea cardiacă trebuie realizată când există un plan și posibilitatea de intervenție coronariană imediată (vezi mai jos) sau când diagnosticul definitiv nu a fost stabilit prin alte teste.

TRATAMENT Infarctul miocardic acut

MĂSURI GENERALE (Fig. 30-2). Alături de tratamentul uzual al IM acut (Cap. 33), terapia inițială urmărește menținerea perfuziei coronariene și sistemice adecvate prin creșterea TA sistemice cu vasopresoare și ajustarea volemiei la un nivel care asigură o presiune de umplere a VS optimă. Există variații de la un pacient la altul, dar valorile asociate în general cu perfuzie adecvată sunt TA sistolică 90 mmHg sau TA medie >60 mmHg și PCPB >20 mmHg. Hipoxemia și acidoza trebuie corectate; majoritatea pacienților necesită suport ventilator fie cu intubație endotraheală, fie cu ventilație neinvazivă pentru corectarea acestor anomalii și pentru reducerea travaliului respirator (Vezi „Edemul pulmonar", mai jos). Trebuie întreruptă administrarea de agenți inotropi negativi și ajustate dozele medicației cu eliminare renală. Hiperglicemia trebuie controlată cu insulină. Bradiaritmiile pot necesita stimulare transvenoasă. Tahicardia ventriculară recurentă sau fibrilația atrială rapidă pot necesita tratament imediat.

VASOPRESOARE La pacienții cu ȘC se pot utiliza numeroase medicamente *i.v.* pentru creșterea TA și a debitului cardiac. Toate prezintă dezavantaje importante și niciunul nu s-a dovedit că modifică rezultatul în cazul pacienților cu șoc. *Norepinefrina* este un agent vasocontrictor potent și un stimulant inotrop util pentru pacienții cu ȘC. Ca primă linie de terapie, norepinefrina a fost asociată cu mai puține evenimente adverse, inclusiv aritmii, comparativ cu un studiu randomizat cu dopamină efectuat pe pacienți cu diverse etiologii de șoc circulator. Deși nu a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea comparativ cu dopamina, siguranța sa relativă sugerează că norepinefrina este rezonabilă ca terapie vasopresoare inițială. Se începe cu o doză de 2-4 µg/min și, dacă este necesar, se mărește doza. Dacă perfuzia sistemică sau presiunea sistolică nu pot fi menținute la >90 mmHg cu o doză de 15µg/min, este puțin probabil ca o creștere suplimentară a dozei să aducă beneficii.

Dopamina are efecte hemodinamice variate, în funcție de doză; la doze mici (≤ 2 µg/kg pe min), dilată patul vascular renal, deși beneficiile rezultate din această doză mică nu au fost demonstrate concluziv; la doze moderate (2-10 µg/kg pe min), are efecte cronotrop și inotrop pozitive, ca o consecință a stimulării receptorilor ß-adrenergici. La doze mai mari, efectul vasoconstrictor rezultă din stimularea α-receptorilor. Se începe cu o frecvență de perfuzie de 2-5µg/kg/min și doza este crescută la fiecare 2-5 minute la un maxim de 20-50 µg/kg/min. *Dobutamina*

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 30-2

TIPARE HEMODINAMICE[a]

	AD, mmHG	VDS, mmHG	VDD, mmHG	APS, mmHG	APD, mmHG	PCPB, mmHG	IC (L/min)/ m^2	RVS (DYN * S)/ cm^5
Valori normale	<6	<25	0-12	<25	0-12	<6-12	≥2,5	(800-1600)
IM fără edem pulmonar[b]	—	—	—	—	—	~13 (5-18)	~2,7 (2.2-,3)	—
Edem pulmonar	↔↑	↔↑	↔↑	↑	↑	↑	↔↓	↑
Şoc cardiogen								
Insuficienţă VS	↔↑	↔↑	↔↑	↔↑	↑	↑	↓	↔↑
Insuficienţă VD[c]	↑	↓↔↑[d]	↑	↓↔↑[d]	↔↓↑[d]	↓↔↑[d]	↓	↑
Tamponadă cardiacă	↑	↔↑	↑	↔↑	↔↑	↔↑	↓	↑
Insuficienţă mitrală acută	↔↑	↑	↔↑	↑	↑	↑	↔↓	↔↑
Ruptură de sept ventricular	↑	↔↑	↑	↔↑	↔↑	↔↑	↑FSP ↓FSS	↔↑
Şoc hipovolemic	↓	↔↓	↔↓	↓	↓	↓	↓	↑
Şoc septic	↓	↔↓	↔↓	↓	↓	↓	↑	↓

[a] Există variaţii semnificative de la un pacient la altul. Presiunea poate fi normalizată dacă debitul cardiac este mic.

[b] Forrester şi colab. au clasificat pacienţii cu IM fără reperfuzie în patru subcategorii hemodinamice (Din Forrester JS et al: *N Engl J Med* 295:1356, 1976.). Sunt ilustrate PCPB şi IC la pacienţii din subcategoria 1, stabili din punct de vedere clinic. Valorile din paranteză reprezintă intervale.

[c] Insuficienţă VD „izolată" sau predominantă.

[d] PCPB şi presiunea în AP pot creşte în insuficienţa VD după încărcare de volum din cauza dilataţiei VD şi deplasării de la dreapta la stânga a septului interventricular, rezultând afectarea umplerii VS. Când există insuficienţă biventriculară, tiparele sunt similare cu cele din insuficienţa VS.

Abrevieri: AD, atriu drept; VDS/D, ventriculară dreaptă sistolică/diastolică; APS/D, arterială pulmonară sistolică/diastolică; PCPB, presiunea capilară pulmonară blocată; IC, index cardiac; RVS, rezistenţă vasculară sistemică; IM, infarct miocardic; FSP/S, fluxul sangvin pulmonar/sistemic.

Sursă: Tabel alcătuit cu ajutorul Dr. Krishnan Ramanathan.

este un o amină simpatomimetică de sinteză cu acţiune inotrop pozitivă şi activitate cronotrop pozitivă minimă la doze mici (2,5 µg/ kg/min), dar activitate cronotropă moderată la doze mai mari. Deşi doza uzuală este până la 10 µg/kg pe min, activitatea vasodilatatoare împiedică folosirea ei când este necesar un efect vasoconstrictor.

CONTRAPULSAŢIA AORTICĂ În ŞC, asistenţa mecanică cu sistemul de pompă intraaortică cu balon (IABP) capabilă să crească atât presiunea diastolică arterială, cât şi debitul cardiac, este utilă pentru stabilizarea rapidă a pacienţilor. Un balon alungit este introdus percutanat în aortă prin artera femurală; balonul este umflat automat în timpul protodiastolei, crescând fluxul sangvin coronarian. Balonul se dezumflă în protosistolă, reducând postsarcina împotriva căreia VS evacuează sângele. IABP ameliorează temporar statusul hemodinamic la majoritatea pacienţilor. Prin contrast cu agenţii vasopresori şi inotropi, consumul miocardic de O_2 este redus, ameliorând ischemia. IABP este utilă ca măsură de stabilizare la pacienţii cu ŞC înainte de şi în timpul cateterizării cardiace şi al intervenţiei coronariene percutanate (PCI) sau înaintea intervenţiilor chirurgicale de urgenţă. IABP este contraindicată în caz de insuficienţă aortică sau suspiciune de disecţie aortică. Dispozitivele de asistare ventriculară pot fi luate în considerare la pacienţii tineri selectaţi cu şoc refractar, ca punte până la realizarea transplantului cardiac.

REPERFUZIA-REVASCULARIZAREA Restabilirea rapidă a fluxului sangvin în zona afectată de infarct este esenţială în tratamentul ŞC şi reprezintă elementul central al strategiei terapeutice. Studiul clinic randomizat SHOCK a demonstrat că revascularizarea precoce prin PCI sau bypass coronarian (GBCA – *coronary artery bypass graft*) a condus la salvarea a 132 de vieţi per 1000 de

pacienți tratați, comparativ cu terapia medicală inițială incluzând IABP și fibrinolitice, urmată de revascularizare tardivă. Beneficiul este observat în toate grupele de risc și a persistat până la 11 ani după IM. Revascularizarea precoce prin PCI sau CABG este o recomandare de clasa I pentru pacienții cu vârste <75 de ani cu supranivelare ST sau bloc de ramură stângă care dezvoltă ȘC în primele 36 de ore de la producerea IM și care pot fi tratați prin revascularizare în primele 18 ore de la apariția ȘC. Când revascularizarea mecanică nu este posibilă, se recomandă IABP și terapie fibrinolitică. Pacienților mai vârstnici care sunt candidați potriviți pentru îngrijirea agresivă, ar trebui, de asemenea, să li se ofere opțiunea revascularizării precoce.

Prognostic

În această afecțiune cu risc înalt, există o variație mare a ratei deceselor estimate, în funcție de vârstă, severitatea anomaliilor hemodinamice, severitatea manifestărilor clinice ale hipoperfuziei și performanța revascularizării precoce.

ȘOCUL SECUNDAR INFARCTULUI DE VENTRICUL DREPT

Deși hipotensiunea tranzitorie este frecventă la pacienții cu infarct de VD și IM inferior (Cap. 33), ȘC persistent, secundar insuficienței VD, reprezintă doar 3% din cazurile de ȘC care complică IM. Caracteristicile importante ale șocului produs de insuficiența VD sunt absența congestiei pulmonare, presiunea în atriul drept crescută (care poate fi observată doar după încărcare volemică), dilatație și disfuncție VD, diminuare doar ușoară sau moderată a funcției VS și predominanța ocluziei singulare a arterei coronare drepte în porțiunea proximală. Managementul include administrarea de lichide *i.v.* pentru optimizarea presiunii atriale drepte (10-15 mmHg), evitarea excesului de lichide, care determină deplasarea septului interventricular în VS, administrarea de amine simpatomimetice, IABP și restabilirea rapidă a fluxului în artera obstruată.

INSUFICIENȚA MITRALĂ

(Vezi și Cap. 33) Insuficiența mitrală acută severă, secundară disfuncției și/sau rupturii mușchilor papilari, poate complica IM și determina ȘC și/sau edem pulmonar. Această complicație apare cel mai adesea în prima zi, cu un maxim secundar câteva zile mai târziu. Diagnosticul este confirmat prin ecografie Doppler. Este recomandată stabilizarea rapidă prin IABP, cu administrarea dobutaminei în funcție de necesități, pentru a mări debitul cardiac. Reducerea sarcinii împotriva căreia VS pompează sângele (postsarcina) scade volumul fluxului de sânge regurgitat în atriul stâng. Intervenția chirurgicală asupra valvei mitrale este terapia definitivă și trebuie realizată precoce în evoluția bolii la candidații potriviți.

RUPTURA DE SEPT VENTRICULAR

(Vezi și Cap. 33) Ecografia Doppler evidențiază șuntarea sângelui din ventriculul stâng în cel drept și poate vizualiza deschiderea septului interventricular. Momentul apariției și tratamentul sunt similare cu cele din insuficiența mitrală, recomandându-se susținere cu IABP și corecție chirurgicală pentru candidații potriviți.

RUPTURA DE PERETE LIBER

Ruptura miocardică este o complicație dramatică a STEMI care apare cel mai probabil în prima săptămână după debutul simptomelor; frecvența sa crește odată cu vârsta pacientului. Prezentarea clinică tipică este cu scăderea bruscă a pulsului, a presiunii sangvine și a stării de conștiență, dar cu ritm sinusal pe ECG (activitate electrică fără puls) din cauza tamponadei cardiace. Ruptura de perete liber poate conduce și la ȘC din cauza tamponadei subacute, când pericardul sigilează temporar locul rupturii. Este necesară repararea chirurgicală definitivă.

MIOCARDITA ACUTĂ FULMINANTĂ

Miocardita poate mima IM acut cu supranivelare ST sau bloc de ramură pe ECG și creșterea marcată a markerilor cardiaci. Miocardita acută cauzează ȘC într-un număr mic de cazuri. Acești pacienți sunt în mod tipic mai tineri decât cei cu ȘC secundar unui IM acut și de obicei nu au durere toracică ischemică tipică. Ecocardiografia evidențiază de obicei disfuncția globală a VS. Managementul inițial este același ca pentru ȘC care complică un IM (Fig. 30-2), dar nu implică revascularizare coronariană.

EDEMUL PULMONAR

Etiologiile și fiziopatologia edemului pulmonar sunt discutate în Cap. 2.

Diagnostic

Edemul pulmonar acut se manifestă de obicei cu debut rapid al dispneei de repaus, tahipnee, tahicardie și hipoxemie severă. Pot fi auscultate raluri și wheezing din cauza compresiunii căilor respiratorii prin infiltrația peribronșică. Hipertensiunea este de obicei prezentă din cauza eliberării de catecolamine endogene.

Adeseori este dificil de diferențiat între cauzele cardiogene și cele necardiogene de edem pulmonar acut. *Ecocardiografia* poate identifica disfuncție ventriculară sistolică sau diastolică și leziuni valvulare. Edemul pulmonar asociat cu supranivelarea ST și unde Q în evoluție pe ECG este de obicei diagnostic pentru IM acut și ar trebui instituite imediat protocoalele pentru IM și terapia de reperfuzie arterială coronariană (Cap. 33). Nivelul peptidului

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

natriuretic cerebral, când este crescut substanţial, susţine insuficienţa cardiacă drept etiologie a dispneei acute cu edem pulmonar.

Folosirea unui *cateter Swan-Ganz* permite măsurarea PCPB şi ajută la diferenţierea cauzelor de edem pulmonar asociate cu presiune crescută (cardiogen) sau normală (necardiogen). Cateterizarea arterei pulmonare este indicată când etiologia edemului pulmonar este incertă, când edemul este refractar la terapie sau când este însoţit de hipotensiune arterială. Informaţiile obţinute prin folosirea unui cateter modifică adeseori planul terapeutic, dar impactul manevrei asupra ratei mortalităţii nu a fost demonstrat.

TRATAMENT Edemul pulmonar

Tratamentul edemului pulmonar depinde de etiologia specifică. Dată fiind natura acută, potenţial fatală a afecţiunii, numeroase măsuri trebuie aplicate imediat pentru a susţine circulaţia, schimbul de gaze şi mecanica pulmonară. În plus, afecţiunile care complică frecvent edemul pulmonar, cum ar fi infecţiile, acidoza, anemia şi insuficienţa renală, trebuie corectate.

SUSŢINEREA OXIGENĂRII ŞI A VENTILAŢIEI Pacienţii cu edem pulmonar cardiogen acut au în general o cauză identificabilă a insuficienţei acute a VS – cum ar fi aritmie, ischemie/ infarct sau decompensare miocardică – ce trebuie rapid tratată, cu ameliorarea schimbului de gaze. Prin contrast, edemul necardiogen se rezolvă de obicei mult mai lent, iar majoritatea pacienţilor necesită ventilaţie mecanică.

Oxigenoterapia Susţinerea oxigenării este esenţială pentru asigurarea aportului adecvat de O_2 la ţesuturile periferice, inclusiv cord.

Ventilaţia cu presiune pozitivă Edemul pulmonar măreşte travaliul respirator şi necesarul de O_2 asociat acestuia, constituind un stres fiziologic semnificativ pentru cord. Când oxigenarea sau ventilaţia sunt inadecvate în ciuda administrării suplimentare de O_2, trebuie iniţiată ventilaţia cu presiune pozitivă prin mască facială sau nazală sau prin intubaţie endotraheală. Ventilaţia neinvazivă (Cap. 26) poate odihni muşchii respiratori, îmbunătăţi oxigenarea şi funcţia cardiacă şi poate reduce necesitatea de intubare. În cazurile refractare, ventilaţia mecanică poate ameliora travaliul respirator într-o măsură mai mare decât ventilaţia neinvazivă. Ventilaţia mecanică cu presiune teleexpiratorie pozitivă poate avea multiple efecte benefice asupra edemului pulmonar: (1) scade atât presarcina, cât şi postsarcina, îmbunătăţind astfel funcţia cardiacă, (2) redistribuie lichidul pulmonar din spaţiul intraalveolar spre cel extraalveolar, unde lichidul interferează mai puţin cu schimbul de gaze şi (3) creşte volumul pulmonar pentru a evita atelectazia.

REDUCEREA PRESARCINII În majoritatea formelor de edem pulmonar, cantitatea de lichid pulmonar extravascular este determinată de valoarea PCPB şi de volumul intravascular.

Diureticele „Diureticele de ansă", furosemid, bumetanid şi torsemid, sunt eficiente în majoritatea formelor de edem pulmonar, chiar şi în prezenţa hipoalbuminemiei, hiponatremiei sau hipocloremiei. Furosemidul este, de asemenea, un venodilatator ce reduce rapid presarcina, înainte de producerea diurezei şi este diureticul de elecţie. Doza iniţială de furosemid trebuie să fie ≤0,5 mg/kg, dar, la pacienţii cu insuficienţă renală, tratament cronic cu diuretice, hipervolemie sau după lipsa răspunsului terapeutic la doze mai mici, este necesară o doză mai mare (1 mg/kg).

Nitraţii Nitroglicerina şi izosorbid dinitratul acţionează predominant ca agenţi venodilatatori, dar au şi proprietăţi vasodilatatoare coronariene. Acţionează rapid şi sunt eficienţi la administrarea printr-o varietate de căi. Nitroglicerina sublinguală (0,4 mg x 3 la fiecare 5 minute) reprezintă prima linie terapeutică pentru edemul pulmonar cardiogen acut. Dacă edemul pulmonar persistă în absenţa hipotensiunii arteriale, nitroglicerina sublinguală poate fi urmată de nitroglicerina *i.v.*, începând cu 5-10 µg/min. Nitroprusiatul *i.v.* (0,1-5 µg/ kg/ min) este un vasodilatator venos şi arterial potent. Este util pentru pacienţii cu edem pulmonar şi hipertensiune arterială, dar nerecomandat în stările de hipoperfuzie coronariană. Necesită monitorizare atentă şi dozare folosind un cateter arterial pentru măsurarea continuă a TA.

Morfina Administrată in bolus *i.v.* în doze de 2-4 mg, morfina este un venodilatator tranzitoriu ce reduce presarcina şi ameliorează dispneea şi anxietatea. Aceste efecte pot diminua stresul, nivelul catecolaminelor, tahicardia şi postsarcina ventriculară la pacienţii cu edem pulmonar şi hipertensiune arterială sistemică.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) IECA reduc atât postsarcina, cât şi presacina şi sunt recomandaţi la pacienţii hipertensivi. Tratamentul se începe cu o doză mică de agent cu durată scurtă de acţiune şi continuă cu doze orale progresiv crescute. În IM acut cu insuficienţă cardiacă, IECA reduc mortalitatea pe termen scurt şi lung.

Alţi agenţi care reduc presarcina Peptidul natriuretic cerebral recombinat *i.v.* (nesiritidă) este un vasodilatator potent cu proprietăţi diuretice, eficient în tratamentul edemului pulmonar cardiogen. Trebuie rezervat pentru pacienţii cu edem refractar şi nu este recomandat în cazurile de ischemie sau IM.

Metodele fizice Reducerea întoarcerii venoase reduce presarcina. Pacienţii fără hipotensiune arterială trebuie menţinuţi în poziţie şezând, cu picioarele atârnate la marginea patului.

Medicamentele inotrope şi inodilatatoare Aminele simpatomimetice dopamină şi dobutamină (vezi mai sus) sunt agenţi inotropi potenţi. Inhibitorii bipiridinici de fosfodiesterază 3 (inodilatatoare), precum milrinona (50 µg/kg urmată de 0, 25-0,75 µg/kg/min), stimulează contractilitatea miocardică şi produc vasodilataţie periferică şi pulmonară. Asemenea agenţi sunt indicaţi la pacienţii cu edem pulmonar cardiogen şi disfuncţie severă de VS.

Glicozidele digitalice Cândva tratament de bază datorită acţiunii lor inotrop pozitive, glicozidele digitalice sunt rareori folosite în prezent. Totuşi, pot fi utile pentru controlul frecvenţei ventriculare la pacienţii cu fibrilaţie/flutter atrial(ă) rapid(ă) şi disfuncţie VS, deoarece nu au efectele inotrop negative ale altor medicamente care inhibă conducerea nodală atrioventriculară.

Contrapulsaţia intraaortică IABP poate ajuta la ameliorarea edemului pulmonar cardiogen. Este indicată ca măsură de stabilizare când insuficienţa mitrală acută severă sau ruptura de sept ventricular cauzează edem pulmonar refractar, în special ca pregătire pentru repararea chirurgicală. IABP sau dispozitivele de asistare a VS sunt utile ca terapie de punte până la transplantul cardiac la pacienţii cu edem pulmonar refractar secundar miocarditei sau cardiomiopatiei.

Tratamentul tahiaritmiilor şi resincronizarea atrioventriculară Tahicardia sinusală sau fibrilaţia atrială pot fi consecinţa creşterii presiunii în atriul stâng şi stimulării simpatice. Tahicardia în sine poate limita timpul de umplere a VS şi poate conduce la creşterea suplimentară a presiunii atriale stângi. Deşi ameliorarea congestiei pulmonare va încetini frecvenţa sinusală sau răspunsul ventricular în fibrilaţia atrială, o tahiaritmie primară poate necesita cardioversie. La pacienţii cu funcţie VS redusă şi fără contracţie atrială, ar trebui luată în considerare montarea unui pacemaker atrioventricular secvenţial.

Stimularea resorbţiei lichidului alveolar Studii recente de mecanică privind transportul ionic prin epiteliul alveolar au definit o varietate de căi de stimulare a resorbţiei de solviţi şi apă din spaţiul alveolar. La pacienţii cu leziuni pulmonare acute (edem pulmonar necardiogen), tratamentul cu agonişti ß-adrenergici *i.v.* scade volumul de lichid pulmonar extravascular, dar rezultatele benefice sunt incerte.

CONSIDERAŢII SPECIALE

Riscul de şoc cardiogen iatrogen În tratamentul edemului pulmonar, vasodilatatoarele scad TA şi, în special când sunt folosite în combinaţii, pot produce hipotensiune, hipoperfuzie coronariană şi şoc (Fig. 30-1). În general, pacienţii cu răspuns *hipertensiv* la edemul pulmonar tolerează şi beneficiază de aceste medicamente. La pacienţii normotensivi, doze mici dintr-unul din aceşti agenţi trebuie administrate secvenţial, în funcţie de necesităţi.

Sindroamele coronariene acute (vezi şi Cap. 33) STEMI acut complicat cu edem pulmonar este asociat cu rate ale mortalităţii intraspitaliceşti de 20-40%. După stabilizarea imediată, fluxul sangvin coronarian trebuie restabilit rapid. Când este disponibil, PCI este de preferat în primul rând; alternativ, ar trebui administrat un agent fibrinolitic. Angiografia coronariană precoce şi revascularizarea prin PCI sau CABG sunt, de asemenea, indicate pentru pacienţii cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare ST. Folosirea IABP poate fi necesară pentru stabilizarea pacienţilor înainte de angiografie coronariană, dacă dezvoltă hipotensiune, sau pentru tratamentul edemului pulmonar refractar la pacienţii cu insuficienţă VS care sunt candidaţi pentru revascularizare.

Tipuri neobişnuite de edem Etiologii specifice ale edemului pulmonar pot necesita o terapie specială. Edemul pulmonar de reexpansiune se poate dezvolta după îndepărtarea aerului sau lichidului care a persistat în spaţiul pleural pentru o vreme. Aceşti pacienţi pot dezvolta hipotensiune sau oligurie ca urmare a transferul rapid al lichidului în plămân. Diureticele şi reducerea presarcinii sunt contraindicate, iar repleţia volumului intravascular este necesară adeseori în timp ce se asigură susţinerea oxigenării şi a schimbului de gaze.

Edemul pulmonar de altitudine mare poate fi prevenit adeseori prin folosirea dexametazonei, a blocantelor canalelor de calciu sau agoniştilor β_2-adrenergici inhalatori cu durată lungă de acţiune. Tratamentul include coborârea de la înălţime, repaus la pat şi, dacă este realizabilă, administrarea inhalatorie de oxid nitric; nifedipina poate fi, de asemenea, eficientă.

Pentru edemul pulmonar secundar obstrucţiei căilor respiratorii superioare, recunoaşterea cauzei obstructive este cheia, deoarece tratamentul constă în îndepărtarea sau evitarea obstacolului.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 31

COLAPSUL CARDIOVASCULAR, STOPUL RESPIRATOR ȘI MOARTEA SUBITĂ DE CAUZĂ CARDIACĂ

Robert J. Myerburg ■ Agustin Castellanos

GENERALITĂȚI ȘI DEFINIȚII

Moartea subită cardiacă (MSC) este definită ca *moarte naturală de cauză cardiacă* la o persoană care poate avea sau nu o afecțiune cardiacă cunoscută anterior, dar la care momentul și modul morții sunt *neașteptate*. În context temporal, „brusc" se definește, pentru cele mai multe scopuri clinice și epidemiologice, ca *o oră sau mai puțin* între modificarea stării clinice care prevestește debutul evenimentului clinic terminal și stopul cardiac în sine. O excepție o constituie decesele fără martori, în cazul cărora anatomopatologii pot extinde definiția intervalului de timp la 24 de ore după ce victima a fost văzută ultima oară fiind în viață și stabilă.

Majoritatea copleșitoare a morților naturale sunt cauzate de tulburări cardiace. Totuși, este obișnuit pentru afecțiunile cardiace subiacente – deseori foarte avansate – să treacă nerecunoscute înainte de evenimentul fatal. În consecință, până la două treimi din toate MSC apar ca primă expresie clinică a unei boli nediagnosticate anterior sau la pacienți cu boală cardiacă cunoscută, a cărei agravare sugerează un risc mic. Magnitudinea morții subite *cardiace* ca problemă de sănătate publică este evidențiată de estimarea conform căreia aproximativ 50% din toate decesele cardiace sunt bruște și neașteptate, reprezentând o povară totală a MSC estimată ce variază de la < 200 000 până la > 450 000 de decese anual în Statele Unite. MSC este o consecință directă a stopului cardiac, care poate fi reversibil dacă se intervine prompt. Deoarece sunt disponibile tehnici de resuscitare și sisteme de salvare de urgență pentru tratarea victimelor stopului cardiac produs în afara spitalului, care era totdeauna fatal în trecut, înțelegerea problematicii MSC are importanță clinică practică.

Datorită intervențiilor din comunitate, victimele pot rămâne în viață din punct de vedere biologic timp de zile și chiar săptămâni după un stop cardiac care a determinat deteriorarea ireversibilă a sistemului nervos central. Confuzia în terminologie poate fi evitată prin aderarea strictă la definițiile pentru colaps cardiovascular, stop cardiac și deces (**Tabelul 31-1**). Deși stopul cardiac este deseori potențial reversibil prin intervenții adecvate efectuate la timp, moartea este un eveniment absolut și ireversibil din punct de vedere biologic, legal și literal. Moartea poate fi întârziată la un supraviețuitor al stopului cardiac, dar „supraviețuirea după moartea subită" este un termen irațional. Când moartea biologică a unei victime cu stop cardiac este întârziată datorită unor intervenții, evenimentul fiziopatologic relevant rămâne stopul cardiac brusc și neașteptat care conduce în cele din urmă la moarte, fie ea și întârziată prin intervenții. Limbajul folosit trebuie să reflecte faptul că evenimentul a fost stopul cardiac și că decesul a fost cauzat de consecințele întârziate ale acestuia. În consecință, pentru scopuri statistice, decesele care survin în timpul spitalizării sau în primele 30 de zile după stop cardiac resuscitat sunt contabilizate ca morți subite.

DEFINIȚIA CLINICĂ A FORMELOR DE COLAPS CARDIOVASCULAR

Colapsul cardiovascular este un termen general având conotația pierderii fluxului sangvin cerebral suficient pentru a menține conștiența, din cauza disfuncției acute a cordului și/sau a vascularizației periferice. Poate fi cauzat de sincopă vasopresoare (sincopă vaso-vagală, hipotensiune posturală cu sincopă, sincopă neurocardiogenă), bradicardie severă tranzitorie sau stop cardiac. Ultimul este deosebit de formele tranzitorii ale colapsului cardiovascular prin faptul că, de obicei, necesită o intervenție de restaurare a fluxului sangvin spontan. În schimb, sincopa vasopresoare și alte evenimente sincopale bradiaritmice primare sunt tranzitorii și nu pun în pericol viața pacientului, cu revenirea spontană a stării de conștiență.

Cel mai frecvent mecanism electric pentru stopul cardiac este fibrilația ventriculară (FV), responsabilă pentru 50-80% din stopurile cardiace. Bradiaritmiile severe

TABELUL 31-1

DIFERENȚIEREA ÎNTRE COLAPSUL CARDIOVASCULAR, STOPUL CARDIAC ȘI MOARTE

TERMEN	DEFINIȚIE	CARACTERIZARE	MECANISME
Colaps cardiovascular	Pierderea bruscă a fluxului sangvin eficient din cauza unor factori cardiaci și/sau vasculari periferici care sunt reversibili spontan (ex. sincopă neurocardiogenă, sincopă vasovagală) sau prin intervenții (ex. stop cardiac)	Termen nespecific; include stopul cardiac și consecințele sale, precum și evenimente tranzitorii care în mod caracteristic sunt reversibile spontan	Aceleași ca la „stopul cardiac" plus sincopă vasodepresoare sau alte cauze de pierdere tranzitorie de flux sangvin
Stop cardiac	Oprirea abruptă a funcției mecanice cardiace, care poate fi reversibilă prin intervenția promptă, dar conduce la deces în absența acesteia	Reversibilitate spontană rară; probabilitatea de succes a intervenției se corelează cu mecanismul stopului, starea clinică și reluarea promptă a circulației	Fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară, asistolă, bradicardie, activitate electrică fără puls, factori mecanici.
Moarte subită cardiacă	Oprirea bruscă, ireversibilă a tuturor funcțiilor biologice	Niciuna	

Sursa: Adaptat după RJ Myerburg, A Castellanos: Cardiac arrest and sudden cardiac death, în *Braunwalds Heart Disease*, 8th edition, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008, cu permisiunea editorului).

persistente, asistola și activitatea electrică fără puls (AEFP: activitate electrică organizată, neobișnuit de lentă, fără răspuns mecanic, numită în trecut disociație electromecanică [DEM]) cauzează alte 20–30%. Tahicardia ventriculară susținută fără puls (o aritmie rapidă distinctă de AEFP) este un mecanism mai rar implicat. Stările acute de debit cardiac scăzut acut, prin debutul lor precipitat, pot, de asemenea, să se prezinte clinic ca un stop cardiac. Aceste cauze hemodinamice includ embolie pulmonară acută masivă, hemoragie internă prin ruperea unui anevrism aortic, reacții anafilactice intense și ruptură cardiacă cu tamponadă după un infarct miocardic (IM). Morțile subite din aceste cauze nu sunt incluse în categoria MSC.

ETIOLOGIE, EVENIMENTE DECLANȘATOARE ȘI EPIDEMIOLOGIE CLINICĂ

Studiile clinice, epidemiologice și histopatologice oferă informații asupra *anomaliilor structurale* subiacente la victimele MSC și au identificat subgrupuri populaționale cu risc crescut pentru MCS. În plus, studiile de fiziologie clinică au început să identifice *factori funcționali tranzitorii* care pot transforma o anomalie structurală subiacentă veche dintr-una stabilă într-una instabilă, conducând la debutul stopului cardiac (Tabelul 31-2).

Afecțiunile cardiace constituie cele mai frecvente cauze de moarte subită *naturală*. După un maxim inițial al incidenței morții subite între naștere și vârsta de 6 luni (sindromul morții subite infantile [SMSI]), incidența morții subite scade brusc și rămâne mică pe parcursul copilăriei și al adolescenței. În rândul adolescenților și adulților tineri, incidența MSC este aproximativ 1/100 000/an. Incidența începe să crească la adulții cu vârsta peste 30 de ani, atingând un al doilea maxim în intervalul de vârstă 45–75 de ani, când este aproximativ 1–2/1000/an în populația adultă neselectată. Creșterea vârstei în acest interval este asociată cu mărirea riscului de moarte subită *cardiacă* (Fig. 31-1A). În intervalul 11–13 ani, doar una din cinci morți subite *naturale* este de cauză cardiacă. Între 14 și 21 de ani, proporția crește la 30% și ajunge la 88% în categoria de vârstă mijlocie și la vârstnici.

Bărbații și femeile tinere și de vârstă medie au susceptibilitate diferită pentru MSC, dar diferențele între sexe scad odată cu înaintarea în vârstă. Diferența în ceea ce privește riscul de MSC este paralelă cu diferența privind riscul corelat cu vârsta pentru alte manifestări ale bolii coronariene (BC) la femei și bărbați. După cum diferența dintre genuri pentru manifestările BC scade în deceniile șase-opt de viață, excesul de risc pentru MSC la bărbați se reduce progresiv. În ciuda incidenței mai mici în rândul femeilor tinere, factorii de risc coronarian, cum ar fi fumatul, diabetul, hiperlipidemia și hipertensiunea arterială sunt foarte puternici, iar MSC rămâne o problemă importantă din punct de vedere clinic și epidemiologic. Incidența MSC în rândul populației afro-americane pare să fie mai mare decât în populația albă; motivele rămân incerte.

Factorii genetici contribuie la riscul de BC și la expresia sa ca sindroame coronariene acute, inclusiv MSC. În plus, însă, există date care sugerează o predispoziție familială pentru MSC ca formă specifică a BC. Un istoric parental de MSC ca eveniment inițial coronarian crește probabilitatea de expresie similară la descendenți. Într-un număr de sindroame mai rare, precum cardiomiopatia hipertrofică, sindromul de interval QT lung congenital, displazia ventriculară dreaptă și sindromul de bloc de ramură dreaptă și supradenivelarea neischemică a segmentului ST (sindromul Brugada), există un risc ereditar specific de aritmii ventriculare și MSC.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 31-2

STOPUL CARDIAC ȘI MOARTEA SUBITĂ DE CAUZĂ CARDIACĂ

Asocieri structurale și cauze

I. Boală coronariană
   A. Anomalii ale arterelor coronare
      1. Leziuni aterosclerotice cronice
      2. Leziuni acute (active) (fisurarea plăcii, agregare plachetară, tromboză acută)
      3. Anatomie anormală a arterelor coronare
   B. Infarct miocardic
      1. Vindecat
      2. Acut

II. Hipertrofie miocardică
   A. Secundară
   B. Cardiomiopatie hipertrofică
      1. Obstructivă
      2. Neobstructivă

III. Cardiomiopatie dilatativă – afectare musculară primară

IV. Boli inflamatorii și infiltrative
   A. Miocardită
   B. Boli inflamatorii neinfecțioase
   C. Boli infiltrative

V. Valvulopatii cardiace

VI. Anomalii electrofiziologice, structurale
   A. Căi de conducere anormale în sindromul Wolff-Parkinson-White
   B. Boala sistemului de conducere

VII. Boli ereditare cu anomalii electrofiziologice (sindroame de QT lung congenital, displazie ventriculară dreaptă, sindrom Brugada, tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică etc.)

Factori funcționali agravanți

I. Alterări ale fluxului sangvin coronarian
   A. Ischemie tranzitorie
   B. Reperfuzia după ischemie

II. Stări cu debit cardiac scăzut
   A. Insuficiență cardiacă
      1. Cronică
      2. Decompensare acută
   B. Șoc

III. Anomalii metabolice sistemice
   A. Dezechilibru electrolitic (ex. hipokalemie)
   B. Hipoxemie, acidoză

IV. Perturbări neurologice
   A. Fluctuații autonome: centrale, neurale, umorale
   B. Tulburări funcționale ale receptorilor

V. Răspunsuri toxice
   A. Efectele medicamentelor proaritmice
   B. Toxice cardiace (ex. cocaină, intoxicație digitalică)
   C. Interacțiuni medicamentoase

Cauzele structurale și factorii funcționali care contribuie la sindromul MSC sunt enumerați în Tabelul 31-2. La nivel global, și în special în culturile vestice, boala coronariană aterosclerotică este cea mai frecventă anomalie structurală asociată cu MSC la adulții de vârstă medie și mai vârstnici. Până la 80% din toate cazurile de MSC în Statele Unite sunt cauzate de consecințele aterosclerozei coronariene. Cardiomiopatiile neischemice (dilatativă și hipertrofică, împreună) cauzează aproximativ 10-15% din MCS, iar toate celelalte etiologii diverse cauzează doar 5-10% din totalul MSC. Sindroamele aritmice ereditare (vezi mai sus și Tabelul 31-2) sunt proporțional cauzele cele mai frecvente la adolescenți și adulți tineri. Pentru unele din aceste sindroame, cum ar fi cardiomiopatia hipertrofică, riscul de MSC crește semnificativ după debutul pubertății.

Ischemia tranzitorie într-un cord cicatrizat sau hipertrofiat anterior, tulburările hemodinamice, hidroelectrolitice, fluctuațiile activității sistemului nervos autonom și modificările electrofiziologice tranzitorii cauzate de medicamente sau alte substanțe chimice (ex. proaritmice) au fost implicate ca mecanisme responsabile de tranziția de la stabilitate la instabilitate electrofiziologică. În plus, reperfuzia miocardului ischemic poate cauza instabilitate electrofiziologică tranzitorie și aritmii.

MORFOPATOLOGIE

Date provenite din examinările postmortem ale victimelor MCS sunt concordante cu observațiile clinice asupra prevalenței BC ca factor etiologic structural major. Peste 80% din victimele MCS prezintă modificări anatomopatologice de BC. Descrierea anatomopatologică include adeseori o combinație de ateroscleroză veche, extensivă a arterelor coronare epicardice și leziuni coronariene instabile, ce includ variate combinații de plăci erodate, fisurate sau rupte, agregate plachetare, hemoragie și/sau tromboză. Până la 70-75% din bărbații care au decedat subit aveau IM preexistente vindecate, în timp ce doar 20-30% aveau IM acute recente, în ciuda prevalenței plăcilor instabile și trombilor. Ultimele modificări sugerează ischemie tranzitorie ca mecanism inițiator. Hipertrofia ventriculară stângă (VS) regională sau globală coexistă adeseori cu IM anterioare.

ANTICIPAREA ȘI PREVENIREA STOPULUI CARDIAC ȘI A MORȚII SUBITE DE CAUZĂ CARDIACĂ

MSC este responsabilă de aproximativ jumătate din totalul deceselor cardiovasculare. După cum este ilustrat în Fig. 31-1B, subgrupurile cu risc foarte mare oferă populații mai focalizate („procentaj pe an") pentru anticiparea stopului cardiac sau a MSC, dar reprezentarea unor asemenea subgrupuri în ceea ce privește ponderea MSC în populația generală, indicată de numărul absolut de evenimente („evenimente pe an"), este relativ mică. Cerințele pentru realizarea unui impact populațional major sunt prevenirea eficientă de boli subiacente și/sau noi dovezi epidemiologice care vor permite o precizare mai bună a subgrupurilor cu risc crescut în populații generale mari.

Strategiile pentru anticiparea și prevenirea MSC sunt clasificate ca primare și secundare. *Prevenția primară*, așa cum

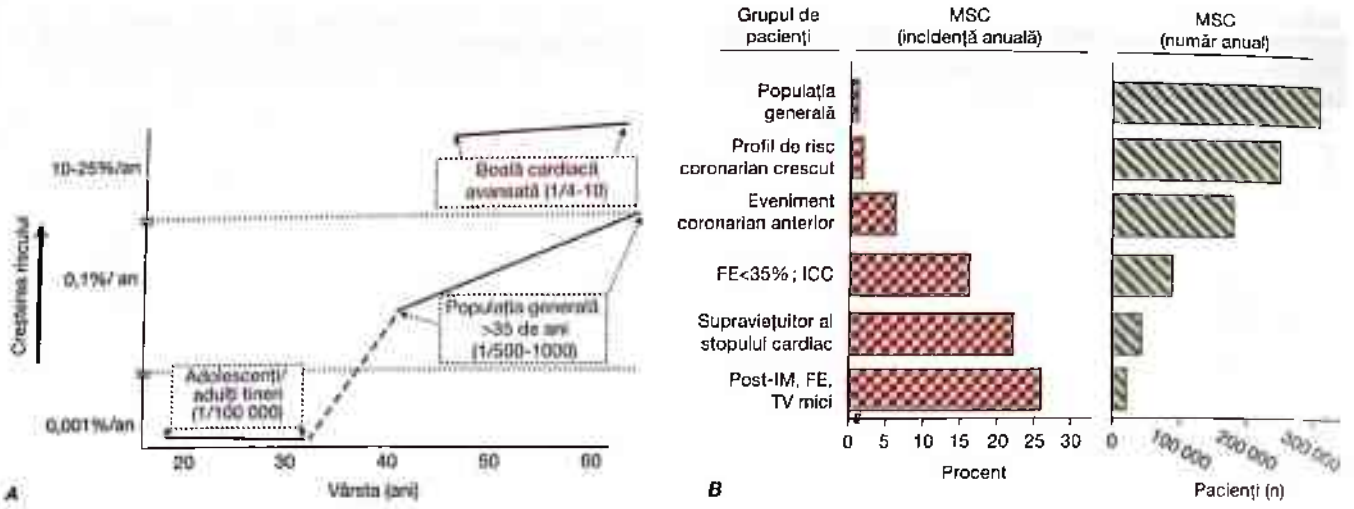


FIGURA 31-1

Schema A ilustrează riscul în funcţie de vârstă pentru MSC. Pentru populaţia generală cu vârsta ≥35 de ani, riscul de MSC este 0,1-0,2%/an (1/500-1000 de persoane). În rândul populaţiei generale de adolescenţi şi adulţi mai tineri de 30 de ani, riscul global de MSC este de 1/100 000 sau 0,001% /an. Riscul de MSC creşte dramatic după vârsta de 35 de ani. Cea mai mare rată de creştere este între 40 şi 64 de ani (axa verticală este discontinuă). În rândul pacienţilor cu vârsta >30 de ani, cu boli cardiace structurale avansate şi markeri de risc crescut pentru stop cardiac, rata evenimentelor poate depăşi 25% pe an, iar riscul dependent de vârstă se atenuează. (Adaptat după Myerburg şi Castellanos, 2008, cu acordul editorului.) **Schema B ilustrează incidenţa MSC în subgrupuri populaţionale** şi relaţia dintre numărul total de evenimente pe an şi valoarea incidenţei. Sunt prezentate aproximări ale valorilor incidenţei subgrupului şi ale populaţiei corelate din care derivă. Aproximativ 50% din toate decesele cardiace sunt subite şi neaşteptate. Triunghiul incidenţei din stânga („Procentaj/an") indică procentajul aproximativ de decese subite şi non-subite pentru fiecare subgrup populaţional indicat, ce variază de la cele mai mici valori, la populaţiile adulte neselectate (0,1-2%/an), la cele mai crescute, la pacienţii cu TV sau FV în timpul fazei de convalescenţă după un IM (aproximativ 50%/an). Triunghiul din dreapta indică numărul total de evenimente pe an în fiecare din aceste grupuri, pentru a reflecta incidenţa în contextul dimensiunii subgrupurilor populaţionale. Categoria cu riscul cel mai crescut identifică cel mai mic număr de evenimente totale anuale şi categoria cu cea mai mică incidenţă numără cel mai mare număr de evenimente pe an. FE, fracţie de ejecţie; TV, tahicardie ventriculară; FV, fibrilaţie ventriculară; IM, infarct miocardic. (După RJ Myerburg et al: *Circulation* 85:2, 1992.)

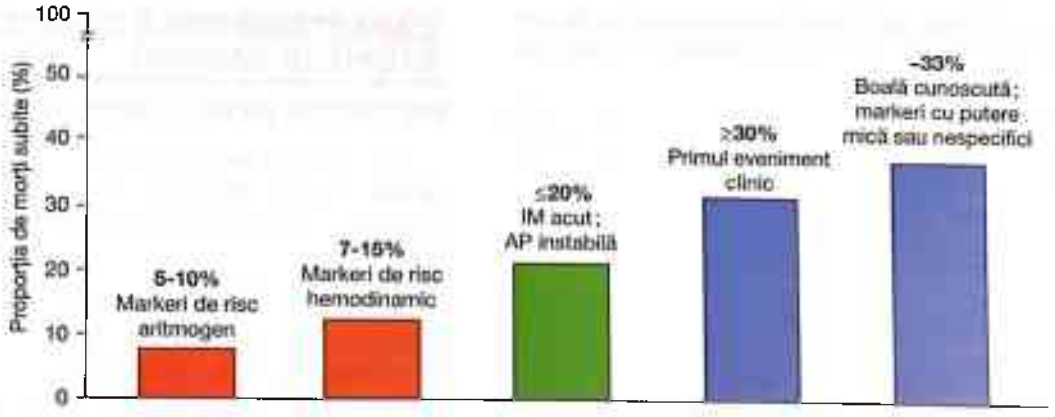
a fost definită în diverse studii clinice privind defibrilatoarele implantabile, se referă la încercarea de identificare a pacienţilor cu risc specific pentru MSC şi de instituire a strategiilor perventive. *Prevenţia secundară* se referă la măsurile luate pentru prevenirea stopului cardiac recurent sau a decesului la persoanele care au supravieţuit unui stop cardiac anterior. O a treia categorie constă în intervenţiile destinate să împiedice stopul cardiac subit, evitând astfel progresia spre deces. Aceasta se concentrează în primul rând pe strategiile de reacţie extraspitaliceşti.

Strategiile de prevenţie primară folosite în prezent depind de magnitudinea riscului în rândul diverselor subgrupuri populaţionale. Deoarece incidenţa anuală a MSC în rândul populaţiei adulte neselectate este limitată la 1-2/1000/an (Fig. 31-1) şi > 30% din toate MSC secundare bolii coronariene reprezintă prima manifestare clinică a bolii (**Fig 31-2A**), singurele strategii practice actuale sunt identificarea persoanelor cu risc de BC şi controlul factorilor de risc (**Fig. 31-2B**). Cei mai puternici factori de risc pe termen lung includ vârsta, fumatul, nivelul seric de colesterol crescut, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, hipertrofia VS şi anomaliile electrocardiografice nespecifice. Markerii inflamaţiei (ex. nivelul proteinei C reactive) care pot prezice destabilizarea plăcii au fost adăugaţi pe lista factorilor de risc. Prezenţa multiplilor factori de risc creşte progresiv incidenţa, dar nu suficient de mult sau îndeajuns de specific pentru a justifica terapiile ţintite pe aritmiile potenţial fatale (Fig. 31-1A). Totuşi, studii recente oferă speranţa că markerii genetici pentru un risc specific pot deveni disponibili. Aceste studii sugerează că un istoric familial de MSC asociat cu sindroame coronariene acute indică o probabilitate mai mare de stop cardiac ca primă manifestare a bolii coronariene la rudele de gradul întâi.

După identificarea bolii coronariene la un pacient, devin disponibile strategii suplimentare pentru evaluarea gradului de risc (Fig 31-2B), dar majoritatea MSC apar mai degrabă în rândul grupurilor mari neselectate decât în subgrupuri specifice cu risc crescut, care devin evidente în populaţiile cu boală confirmată (compară evenimentele pe an cu procentajul pe an în Fig. 31-1B). După un eveniment cardiovascular major, precum sindroame coronariene acute, debut recent de insuficienţă cardiacă şi supravieţuirea după stop

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner



A

	Țintă	*Exemple*	*Scop*	*Sensibilitate*
	• Factori de risc pentru BCAS	• Index de risc Framingham	• Anticipează evoluția bolii	• Foarte mică
	• Screening anatomic	• Imagistică TC	• Identifică BC	• Moderată pentru anatomie
	• Markeri clinici	• FE; angiografic	• Definesc extensia bolii	• Crescută pentru extensia bolii; variabilă pentru specificitatea riscului
		• AM; SEF • Istoric de insuficiență cardiacă	• Identifică markerii de aritmie	• Scăzut/intermediară pentru screening
	• Predictori de risc tranzitorii	• EP și variații hemodiamice • Fluctuații autonome • Predictori ai ischemiei	• Definește subgrupurile la risc crescut • Markeri clinici de instabilitate • Cuantifică factorii declanșatori autonomi	• Crescută pentru grupuri specifice • Valoare necunoscută de predicție primară
B	• Predictori de risc individual	• Profil familial/genetic	• Anticipează plăcile instabile • Anticipează riscul MSC specific înaintea de exprimarea bolii	• Incertă; anumite măsurători utile (?) • Necunoscute; potențial crescut • Potențial crescut pentru realizarea profilurilor în viitor

FIGURA 31-2

Subgrupuri populaționale, predictori de risc și distribuția morții subite cardiace (MSC) în funcție de circumstanțele clinice. ***A.*** Subgrupul populațional cu markeri de aritmie cu risc înalt asociați cu fracție de ejecție mică este un grup cu risc crescut de MSC, dar numără <10% din totalul cazurilor de MSC atribuibile bolii coronariene. Prin contrast, aproximativ două treimi din toate victimele MSC prezintă MSC ca prima sau singura manifestare a bolii subiacente sau au boală cardiacă cunoscută, dar sunt considerate a prezenta risc relativ scăzut din cauza absenței markerilor de risc crescut. ***B.*** Profilul de risc pentru predicția și prevenția MSC este dificil de realizat. Cel mai mare număr absolut de evenimente apare în populația generală care poate avea factori de risc pentru boala coronariană sau o formă de boală care nu prevestește un risc înalt. Acesta determină o sensibilitate mică pentru predicția și prevenirea MSC. Noile abordări care includ modelarea epidemiologică a factorilor de risc tranzitorii și metode de predicție a riscului individual al pacientului oferă speranța pentru creșterea sensibilității în viitor. AP, angină pectorală, BCAS, boală cardiacă aterosclerotică; BC, boală coronariană, SEF, studiu electrofiziologic; VFC, variabilitatea frecvenței cardiace. (Adaptat după Myerburg RJ: *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:369-381, reprodus cu permisiunea editorului.)

cardiac în afara spitalului, cel mai mare risc de deces apare în timpul primelor 6-18 luni după eveniment și apoi scade în platou spre valoarea de bază a riscului asociat cu extinderea bolii subiacente. Totuși, multe dintre decesele precoce sunt non-subite, diluând potențialul beneficiu al strategiilor orientate specific spre MSC. Astfel, deși terapia cu beta-blocante post-infarct miocardic are un beneficiu identificat atât pentru riscul de MSC precoce, cât și pentru cel de mortalitate non-subită, un beneficiu al terapiei ischemiei coronariene precoce după un IM, în ceea ce privește mortalitatea globală, nu a fost observat.

În rândul pacienților aflați în fazele acută, de convalescență și cronică ale infarctului miocardic (Cap. 33), pot fi identificate subgrupuri cu risc absolut crescut de MSC. În cursul fazei acute, riscul potențial de stop cardiac în primele 48 de ore de la debut poate fi de 15%, subliniind importanța ca pacienții să reacționeze prompt la debutul simptomelor. Cei care supraviețuiesc unui episod de FV în faza acută, în orice caz, nu prezintă risc continuu de stop cardiac recurent în raport cu acel eveniment. În timpul fazei de convalescență după IM (între 3 zile până la aproximativ 6 săptămâni), un episod de tahicardie ventriculară (TV) susținută sau FV, de

obicei asociat unui infarct extins, anticipează un risc de mortalitate naturală >25% la 12 luni. Tehnicile de intervenție agresivă pot reduce această incidență.

După trecerea în faza cronică a IM, riscul pe termen lung pentru mortalitatea totală și mortalitatea prin MSC este prezis de mai mulți factori (Fig 31-2B). Cel mai important, atât pentru MSC, cât și pentru moartea non-subită, este extensia leziunilor miocardice produse de IM acut. Aceasta este măsurată prin magnitudinea reducerii fracției de ejecție (FE) și/sau apariția insuficienței cardiace. Diverse studii au demonstrat că aritmiile ventriculare identificate prin monitorizare ambulatorie contribuie semnificativ la acest risc, în special la pacienții cu FE <40%. În plus, declanșarea TV sau FV în timpul testelor electrofiziologice la pacienții cu aritmii ventriculare [extrasistole ventriculare (ESV) și TV nesusținută] și o FE <35-40% reprezintă un predictor puternic al riscului de MSC. Pacienții din acest subgrup sunt în prezent potențiali candidați pentru defibrilator/cardioverter implantabil (ICD) (vezi mai jos). Riscul scade brusc cu FE >40% după IM și absența aritmiilor ambientale și, invers, este mai crescut cu FE <30% chiar fără markerii aritmiei ambientale.

Cardiomiopatiile (dilatativă și hipertrofică) sunt a doua categorie, ca frecvență, după BC, de boli asociate cu riscul de MSC (Tabelul 31-2). Au fost identificați anumiți factori de risc, în mare parte asociați cu extensia bolii, aritmiile ventriculare dovedite și simptomele de aritmie (ex. sincopa). Cele mai rare cauze de MSC includ valvulopatii cardiace (în special aortice) și afecțiuni inflamatorii și infiltrative ale miocardului. Cele din urmă includ miocardită virală, sarcoidoză și amiloidoză.

La adolescenți și adulții tineri, afecțiuni ereditare rare, precum cardiomiopatia hipertrofică, sindroamele de interval QT lung, displazia ventriculară dreaptă și sindromul Brugada au beneficiat de atenție, fiind cauze importante de MSC, datorită progreselor geneticii și capacității de a identifica anumite persoane la risc înainte de producerea unui eveniment fatal. Subgrupul de atleți tineri în competiție a beneficiat de atenție specială. Incidența MSC în rândul atleților pare să fie mai mare decât în populația generală de adolescenți și adulți tineri, probabil până la 1/75 000. Cardiomiopatia hipertrofică este cea mai frecventă cauză în Statele Unite, comparativ cu Italia, unde programele de screening mai cuprinzătoare îndepărtează potențialele victime din populația de atleți.

Strategiile de *prevenție secundară* trebuie aplicate victimelor care supraviețuiesc unui stop cardiac neasociat cu IM acut sau cu risc tranzitoriu de MSC (ex. expunerea la droguri, dezechilibre electrolitice corectabile). Boala coronariană multivasculară și cardiomiopatia dilatativă, în special cea cu FE ventriculară stângă foarte redusă prezic un risc de recurență pentru MSC sau stop cardiac la 1-2 ani de până la 30% în absența intervențiilor specifice (vezi mai jos). Prezența aritmiilor potențial fatale cu sindrom QT lung sau displazie ventriculară dreaptă sunt, de asemenea, asociate cu riscuri crescute.

CARACTERISTICILE CLINICE ALE STOPULUI CARDIAC

PRODROM, DEBUT, STOP, DECES

MSC poate fi prevestită cu zile sau luni înainte prin agravarea anginei, dispneei, palpitațiilor, fatigabilității și a altor acuze nespecifice. Totuși, aceste *simptome prodromale* sunt în general predictive pentru orice eveniment cardiac major, nefiind specifice pentru MSC.

Debutul tranziției clinice, care conduce la stop cardiac, este definit ca o modificare acută a stării cardiovasculare anterioare stopului cardiac cu până la o oră. Când debutul este instantaneu sau brusc, probabilitatea ca stopul să aibă cauză cardiacă este >95%. Înregistrări electrocardiografice continue (ECG), obținute accidental la debutul stopului cardiac, arată în mod obișnuit modificări ale activității electrice cardiace în minutele sau orele dinaintea evenimentului. Există o tendință de creștere a frecvenței cardiace și de evoluție a gradelor avansate de ESV. Cele mai multe stopuri cardiace care sunt cauzate de FV încep cu un episod de TV nesusținută sau susținută, care degenerează în FV.

Probabilitatea de resuscitare cu succes din stopul cardiac depinde de intervalul dintre debutul opririi circulației și instituirea eforturilor de resuscitare, contextul în care apare evenimentul, mecanismul (FV, TV, AEFP, asistolă) și starea clinică a pacientului înainte de stopul cardiac. Reluarea circulației și rata de supraviețuire în urma defibrilării scade aproape liniar în primele 10 minute. După cinci minute, rata de supraviețuire nu este mai mare de 25-30% în cazurile extraspitalicești. Aceste cazuri în care este posibilă instituirea promptă a resuscitării cardio-pulmonare (RCP) urmată de defibrilare rapidă oferă șanse mai bune de succes. Totuși, rezultatele în unitățile de terapie intensivă și în alte medii intraspitalicești sunt influențate puternic de starea clinică anterioară a pacientului. Rezultatul imediat este bun în caz de stop cardiac într-o unitate de terapie intensivă, în prezența unui eveniment cardiac acut sau a unei tulburări metabolice tranzitorii, dar supraviețuirea în rândul pacienților cu boală cardiacă cronică foarte avansată sau boli avansate necardiace (ex. insuficiență renală, pneumonie, sepsis, diabet, cancer) este mică și nu mai bună în spital decât în cazurile din afara spitalului. Supraviețuirea din stop cardiac neașteptat în zone nemonitorizate din spital nu este cu mult mai bună decât în cazurile de stop cu martori în afara spitalului. De când s-a implementat sistemul de răspuns comunitar, supraviețuirea din stopul cardiac în afara spitalului s-a îmbunătățit, deși rămâne mică, în cele mai multe circumstanțe. Probabilitatea supraviețuirii în locurile publice o depășește pe cea de la domiciliu.

Rata de succes a resuscitării inițiale și supraviețuirea la externare, după un stop cardiac în afara spitalului, depind în mare măsură de mecanismul evenimentului. Când mecanismul este TV fără puls, rezultatul este mai bun; FV este următoarea ca rată de succes, iar asistola și AEFP generează rezultate statistice sumbre. Vârsta avansată, de asemenea, influențează negativ șansele de resuscitare cu succes.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Progresia spre moarte biologică se produce în funcție de mecanismul stopului cardiac și de durata întârzierii înaintea intervențiilor. FV sau asistola fără RCP în primele 4-6 minute au rezultate slabe chiar dacă defibrilația este de succes, din cauza suprapunerii deteriorării cerebrale; există puțini supraviețuitori în rândul pacienților care nu au beneficiat de suport vital în primele 8 minute după debut. Rezultatele statistice sunt ameliorate prin intervenția martorilor (susținere elementară a vieții – vezi mai jos) înainte de intervențiile definitive (susținere avansată a vieții), în special când sunt urmate de defibrilare precoce cu succes. Cu privire la ultima măsură, evaluările implementării defibrilatoarelor externe automate (DEA) în comunități (ex. vehicule de poliție, clădiri mari, aeroporturi, stadioane) încep să genereze date încurajatoare. Distribuirea lor pe o scară mai mare trebuie încurajată.

Decesul în cursul spitalizării, după o resuscitare de succes a stopului cardiac, depinde în mare măsură de severitatea leziunilor sistemului nervos central. Encefalopatia anoxică și infecțiile consecutive dependenței respiratorii prelungite sunt responsabile pentru 60% din decese. Alte 30% din ele apar ca o consecință a stărilor de debit cardiac scăzut care nu răspund la intervențiile specifice. Aritmiile recurente sunt cele mai rare cauze de deces, producând doar 10% din decesele intraspitalicești.

În cazurile de IM acut (Cap. 33), este importantă diferențierea între stopul cardiac primar și cel secundar. *Stopurile cardiace primare* sunt acelea care apar în absența instabilității hemodinamice, iar *stopurile cardiace secundare* apar la pacienții la care tulburările hemodinamice domină tabloul clinic înaintea stopului cardiac. Rata de succes pentru resuscitarea imediată în stopul cardiac primar produs în cursul unui IM acut, în condiții de monitorizare, trebuie să depășească 90%. În schimb, 70% din pacienții cu stop cardiac secundar decedează imediat sau în cursul aceleiași spitalizări.

TRATAMENT Stopul cardiac

Un individ care se prăbușește brusc este tratat în 5 etape: (1) evaluare inițială și susținerea elementară a vieții dacă stopul este confirmat, (2) defibrilare în spațiul public (când este disponibilă), (3) susținerea avansată a vieții, (4) îngrijire postresuscitare și (5) management pe termen lung. Răspunsul inițial, ce include confirmarea opririi circulației, urmat de susținerea elementară a vieții și defibrilare, poate fi oferit de medici, asistente, personal paramedical sau nespecialiști instruiți special. Sunt necesare abilități tot mai specializate pe măsură ce pacientul trece prin următoarele etape, de susținere avansată a vieții, de îngrijire postresuscitare și management pe termen lung.

EVALUAREA INIȚIALĂ ȘI SUSȚINEREA ELEMENTARĂ A VIEȚII Confirmarea faptului că un colaps brusc este într-adevăr cauzat de un stop cardiac include observarea promptă a stării de conștiență, a mișcărilor respiratorii, culorii tegumentului și prezenței sau absenței pulsului la nivelul arterelor carotidă sau femurală. Pentru cei neinițiați, verificarea pulsului nu mai este recomandată. De îndată ce stopul cardiac este suspectat, confirmat sau chiar considerat a fi iminent, apelarea unui sistem de resuscitare de urgență (ex. 112) este prioritatea imediată. Odată cu instalarea DEA care sunt ușor de folosit de persoane obișnuite, un nivel suplimentar de răspuns a evoluat (vezi mai jos).

Mișcările respiratorii agonice pot persista scurt timp după debutul stopului cardiac, dar este important de observat stridorul sever, cu puls persistent ca indiciu al aspirației de corp străin sau aliment. Dacă se suspectează acest lucru, manevra Heimlich (vezi mai jos) poate disloca respectivul corp obstruant. O lovitură precordială efectuată ferm cu pumnul strâns la joncțiunea treimii medii cu cea inferioară a sternului poate ocazional să stopeze TV și FV, dar există o îngrijorare privind convertirea TV la FV. Astfel, este recomandată folosirea loviturii precordiale ca tehnică de susținere a vieții doar când sunt disponibile monitorizarea și defibrilarea. Această aplicare conservatoare a tehnicii rămâne controversată.

A treia acțiune în cursul răspunsului inițial este eliberarea căilor respiratorii. Capul este înclinat înapoi, iar bărbia ridicată, astfel încât orofaringele să poată fi explorat în vederea curățării căilor respiratorii. Protezele sau corpii străini sunt îndepărtați, iar manevra Heimlich este efectuată dacă există motive de suspiciune de corp străin fixat în orofaringe. Dacă se suspectează că stopul respirator a precipitat stopul cardiac, a doua lovitură precordială se aplică după eliberarea căilor respiratorii.

Susținerea elementară a vieții, cunoscută și ca RCP, are ca obiectiv menținerea perfuziei organelor până la instituirea intervențiilor definitive. Elementele RCP sunt menținerea ventilației pulmonare și compresia toracelui. Respirația gură la gură poate fi practicată dacă nu există echipament specific de salvare disponibil imediat (ex. canulă orofaringiană, dispozitive obturatoare esofagiene, balon de ventilație cu mască Ambu). Tehnicile convenționale de ventilație realizate în cursul RCP de o singură persoană necesită două insuflări pulmonare succesive la fiecare 30 de compresiuni toracice. Date recente sugerează că întreruperea compresiunilor toracice pentru a realiza respirația gură la gură poate fi mai puțin eficientă decât o strategie de compresiune toracică continuă.

Compresiunea toracică este bazată pe presupunerea că aceste compresiuni îi permit cordului să își mențină funcția de pompă prin umplerea și evacuarea secvențială a cavităților sale, iar valvele competente să mențină direcția fluxului înainte. O palmă este plasată peste sternul inferior, cu podul celeilalte sprijinit pe fața dorsală a primei mâini. Sternul este comprimat, ținând brațele drepte, cu o frecvență de aproximativ 100/min.

Scanned with OKEN Scanner

Trebuie aplicată forță suficientă pentru comprimarea sternului cu 4-5 cm, iar relaxarea este bruscă.

DEFIBRILAREA EXTERNĂ AUTOMATĂ (DEA) Au fost dezvoltate DEA care sunt ușor de folosit de persoane fără pregătire medicală, precum pompieri neparamedici, agenți de poliție, șoferi de ambulanță, gărzi de corp instruite și persoane nespecialiste, minimum sau deloc pregătite. Acest progres a introdus un alt nivel de răspuns la paradigma tratamentului stopului cardiac. Numeroase studii au demonstrat că DEA folosit de astfel de persoane în sistemele de răspuns strategic și acces public poate îmbunătăți rata de supraviețuire după stop cardiac. Această strategie este bazată pe scurtarea timpului până la prima încercare de defibrilare în timpul așteptării sosirii suportului vital avansat.

SUSȚINEREA AVANSATĂ A VIEȚII (SAV) SAV urmărește să obțină ventilație adecvată, controlul aritmiilor cardiace, stabilizarea presiunii sangvine și a debitului cardiac și restaurarea perfuziei organelor. Activitățile realizate pentru îndeplinirea acestor scopuri includ (1) defibrilare/cardioversie și/sau stimulare, (2) intubare endotraheală și (3) prinderea unei linii venoase. Viteza de aplicare a defibrilării/cardioversiei este un element important pentru succesul resuscitării, prin restaurarea circulației spontane și protecția sistemului nervos central. Defibrilarea imediată ar trebui să preceadă intubarea și inserția unei linii intravenoase; RCP trebuie realizată în timp ce defibrilatorul este încărcat. Imediat ce se stabilește diagnosticul de FV sau TV, trebuie aplicat un șoc de cel puțin 300 J când cineva folosește un dispozitiv cu formare de unde monofazice sau 120-150 J pentru cel cu formare de unde bifazice. Șocuri suplimentare de până la maximum 360 J monofazic (200 J bifazic), dacă șocul inițial nu abolește TV sau FV. Totuși, în prezent este recomandat să fie realizate cinci cicluri de RCP înaintea repetării șocului, dacă primul șoc nu restabilește un ritm organizat, sau 60-90 s de RCP înaintea primului șoc, dacă au trecut 5 minute între debutul șocului cardiac și momentul când e posibil să se administreze un șoc (vezi actualizarea 2005 a ghidului de resuscitare cardiovasculară și îngrijire cardiacă de urgență pe *http://circ.ahajournals.org/content/112/24_suppl.toc*).

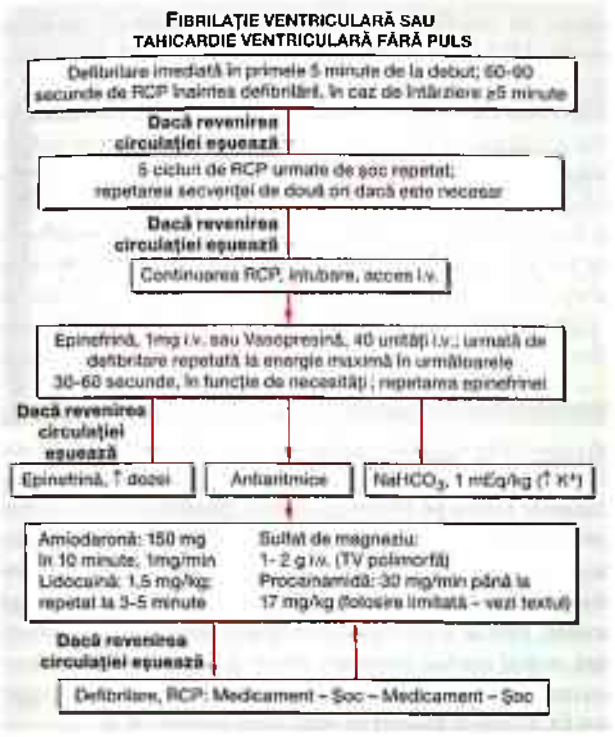
Epinefrina, 1 mg intravenos, este administrată după eșecul defibrilării și repetarea încercărilor de defibrilare. Doza de epinefrină poate fi repetată după intervale de 3-5 minute (Fig 31-3A). Ca alternativă la epinefrină a fost sugerată vasopresina (o doză unică de 40 de unități administrată *i.v.*). Dacă pacientul nu este perfect conștient la revenirea după șoc sau dacă două încercări din trei eșuează, trebuie realizate intubare rapidă, ventilație și gazometrie arterială. Ventilația cu O_2 (aer normal dacă O_2 nu este imediat disponibil) poate combate prompt hipoxemia și acidoza. Unui pacient cu acidoză persistentă după defibrilare cu succes și intubare trebuie să i se administreze 1 mEq/kg $NaHCO_3$ inițial și, suplimentar, 50% din doză repetată la fiecare 10-15 minute. Totuși, procedeul nu trebuie folosit frecvent.

După încercările inițiale de defibrilare nereușite sau după instabilitate electrică persistentă/ recurentă, trebuie instituită terapia antiaritmică. Amidarona *i.v.* a apărut ca primă terapie de electie (150 mg în 10 minute, urmată de 1mg/min până la 6 ore și ulterior 0,5 mg/min) (Fig.31-3A). Pentru stopul cardiac cauzat de FV în faza precoce a unui sindrom coronarian acut, ca alternativă poate fi administrat intravenos un bolus de lidocaină 1mg/kg, iar doza poate fi repetată după 2 minute. Poate fi, de asemenea, încercat la pacienții la care amiodarona nu are succes. Procainamida *i.v.* (perfuzia de încărcare de 100 mg/5 min până la o doză totală de 500-800 mg, urmată de perfuzie continuă cu 2-5 mg/min) este actual rar folosită în aceste cazuri, dar poate fi încercată pentru aritmii persistente, stabile hemodinamic. Gluconatul de calciu intravenos nu mai este considerat sigur sau necesar pentru administrare uzuală. Este folosit doar la pacienții la care se știe că hiperkalemia acută declanșează FV rezistentă, în prezența hipocalcemiei cunoscute, sau la pacienții care au primit doze toxice de antagoniști ai canalelor de calciu.

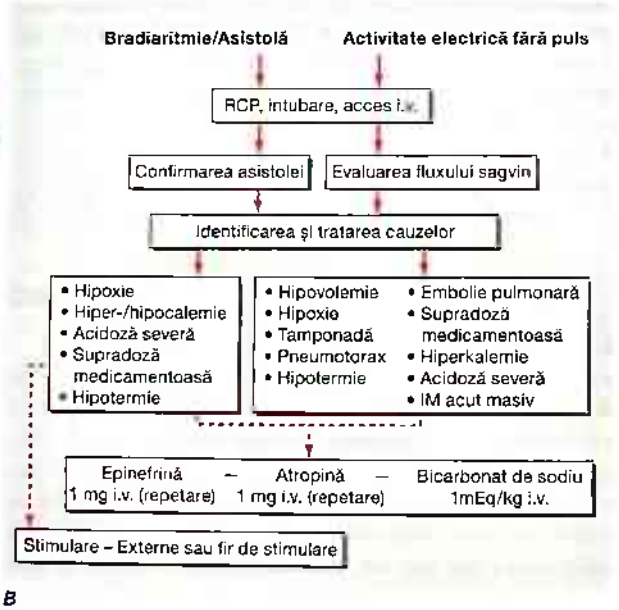
Stopul cardiac secundar bradiaritmiilor sau asistolei (stop cardiac B/A) este gestionat diferit (Fig. 31-3B). Pacientul este intubat cu promptitudine, RCP este continuată și se încearcă să se controleze hipoxemia și acidoza. Epinefrina și/sau atropina sunt administrate intravenos sau intracardiac. Sunt folosite dispozitivele de stimulare externă în încercarea de a stabili un ritm regulat. Rata de succes poate fi bună atunci când stopul cardiac B/A este cauzat de infarct miocardic acut al peretelui inferior sau de obstrucția corectabilă a căilor respiratorii sau depresia respiratorie indusă de medicamente ori cu eforturi de resuscitare promptă. Pentru obstrucția acută a căilor respiratorii, îndepărtarea promptă a corpilor străini prin manevra Heimlich sau, la pacienții spitalizați, prin intubarea și aspirația secrețiilor obstructive din căile respiratorii au de obicei de succes. Prognosticul este în general foarte rezervat în cazul altor cauze ale acestei forme de stop cardiac, precum boli cardiace sau non-cardiace în stadiu terminal. Tratamentul AEFP este similar celui pentru bradiaritmii, dar rezultatul este, de asemenea, sumbru.

ÎNGRIJIREA POSTRESUSCITARE Această fază a tratamentului este determinată de contextul clinic al stopului cardiac. *FV primară* în IM acut (neînsoțită de stări de debit scăzut) (Cap. 33) răspunde în general foarte bine la tehnicile de susținere a vieții și este ușor de controlat după evenimentul inițial. La cazurile spitalizate, susținerea respiratorie nu este de obicei necesară sau este necesară doar o perioadă scurtă de timp, iar hemodinamica se stabilizează rapid după defibrilare sau

Scanned with OKEN Scanner



A



B

FIGURA 31-3

***A.* Algoritmul pentru fibrilație ventriculară** sau tahicardie ventriculară fără puls începe cu încercări de defribilare. Dacă eșuează, sunt urmate de administrare de epinefrină și apoi de medicație antiaritmică. Vezi textul pentru detalii. ***B.* Algoritmii pentru bradiaritmie/asistolă** (*stânga*) sau activitate electrică fără puls (*dreapta*) sunt dominați inițial de susținerea continuă a vieții și căutarea cauzelor reversibile. Terapia ulterioară este nespecifică și este asociată cu rată de succes mică. Vezi textul pentru detalii. RCP, resuscitare cardiopulmonară; IM, infarct miocardic

cardioversie. În caz de *FV secundară* în IM acut (acele evenimente în care anomaliile hemodinamice predispun la aritmie potențial fatală), eforturile de resuscitare au de obicei o rată mai mică de succes, iar la pacienții care sunt resuscitați cu succes, rata de recurență este mare. Tabloul clinic și rezultatul este dominat de instabilitate hemodinamică și de capacitatea de a controla disfuncția hemodinamică. Bradiaritmiile, asistola și AEFP sunt de obicei evenimente secundare la pacienții instabili hemodinamic. Faza de îngrijire în spital a unui supraviețuitor după stop cardiac produs în afara spitalului este dictată de circumstanțe clinice specifice. Cea mai dificilă este prezența encefalopatiei anoxice, un predictor puternic al decesului intraspitalicesc. O metodă adăugată recent la managementul acestei afecțiuni este hipotermia indusă, pentru a reduce necesitățile metabolice și edemul cerebral.

Prognosticul după un stop cardiac produs în spital asociat cu boli non-cardiace este rezervat, iar la puținii pacienți resuscitați cu succes, evoluția postresuscitare depinde de natura bolii subiacente. Pacienții cu cancer în stadiu terminal, insuficiență renală, boli acute ale sistemului nervos central și infecții necontrolate, prezintă, ca grup, rate de supraviețuire de < 10% după stop cardiac în spital. Anumite excepții majore sunt pacienții cu obstrucție tranzitorie a căilor respiratorii, perturbări electrolitice, efecte proaritmice ale medicamentelor și anomalii metabolice severe, din care majoritatea pot avea șanse bune de supraviețuire, dacă pot fi resuscitați prompt și stabilizați în timp ce anomaliile tranzitorii sunt corectate.

MANAGEMENTUL PE TERMEN LUNG DUPĂ SUPRAVIEȚUIREA ÎN URMA STOPULUI CARDIAC PRODUS ÎN AFARA SPITALULUI Pacienții care supraviețuiesc unui stop cardiac fără leziuni ireversibile ale sistemului nervos central și care devin stabili hemodinamic trebuie să efectueze teste diagnostice în vederea definirii intervențiilor terapeutice adecvate pentru managementul pe termen lung. Această abordare agresivă are la bază faptul că supraviețuirea după un stop cardiac în afara spitalului este urmată de o rată de mortalitate de 10-25% în timpul primilor 2 ani de la eveniment și există date care sugerează că prescrierea unui defibrilator/cardioverter implantabil (DCI) poate aduce beneficii semnificative pentru supraviețuire.

În rândul pacienților la care un IM acut cu supranivelare ST sau ischemie miocardică reversibilă ori tranzitorie este identificat ca mecanism specific de declanșare a unui stop cardiac în afara spitalului, managementul este dictat în parte de natura tranzitorie a riscului de aritmii potențial fatale în cursul sindromului coronarian acut (SCA) și în parte de extensia leziunilor miocardice permanente produse. Stopul cardiac în timpul fazei ischemice acute nu este o indicație de DCI, dar supraviețuitorii

stopului cardiac neasociat cu SCA beneficiază de ele. În plus, pacienții care supraviețuiesc IM cu fracție de ejecție <30-35% par să beneficieze de DCI.

Pentru pacienții cu stop cardiac considerat consecința ischemiei tranzitorii tratabile, în special cu FE crescută, terapia antiischemică prin catetere intervenționale, pe cale chirurgicală și/sau farmacologică este în general acceptată pentru managementul pe termen lung.

Supraviețuitorii stopului cardiac din cauza altor categorii de boală, precum cardiomiopatiile hipertrofice sau dilatative și diverse afecțiuni ereditare rare (ex. displazie ventriculară dreaptă, sindromul QT lung, sindromul Brugada, TV polimorfă catecolaminergică și așa-numita FV idiopatică), sunt considerați candidați pentru DCI.

PREVENȚIA MSC LA INDIVIZII CU RISC CRESCUT FĂRĂ STOP CARDIAC ÎN ANTECEDENTE

Pacienții post-IM cu FE <35% și alți markeri de risc, precum aritmii ventriculare ambientale, tahiaritmii ventriculare declanșate în laboratorul de electrofiziologie și un istoric de insuficiență cardiacă, sunt considerați candidați pentru DCI la 30 de zile sau mai mult după IM. Beneficiile asupra mortalității totale, cu o reducere de 20-35% în 2-5 ani, a fost observată într-o serie de studii clinice. Un studiu a sugerat că FE <30% a fost un marker de risc suficient pentru a indica beneficiul DCI, iar altul a demonstrat beneficiu pentru pacienții cu insuficiență cardiacă de clasă funcțională 2 sau 3 și fracții de ejecție ≤35%, indiferent de etiologie (ischemică sau neischemică) sau de prezența aritmiilor induse sau ambientale. Pare a fi o diferență de creștere a beneficiului DCI odată cu variațiile FE mai mici decât pragul indicațiilor. Totuși, pacienții cu FE foarte mici (ex. <20%) pot avea mai puține beneficii.

Luarea deciziilor pentru prevenția primară în alte afecțiuni decât boala coronariană și cardiomiopatia dilatativă este fondată în general pe date observaționale și raționamente bazate pe observații clinice. Studiile clinice controlate care oferă indicatori bazați pe dovezi pentru DCI lipsesc la aceste subgrupuri populaționale mici. În general, pentru bolile rare enumerate anterior, indicatorii de risc pentru aritmii, cum ar fi sincopa, tahiaritmia ventriculară documentată, stopul cardiac eșuat sau istoricul familial de MSC prematură, în anumite condiții, și numeroși alți markeri clinici sau ECG pot fi folosiți ca indicatori pentru DCI.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 32

ANGINA INSTABILĂ ȘI INFARCTUL MIOCARDIC FĂRĂ SUPRADENIVELAREA SEGMENTULUI ST

Christopher P. Cannon ■ Eugene Braunwald

Pacienții cu boală cardiacă ischemică se împart în două grupuri mari: pacienți cu boală coronariană (BC) cronică, care prezintă de obicei angină stabilă și pacienții cu sindroame coronariene acute (SCA). Acest ultim grup, la rândul său, este alcătuit din pacienți cu infarct miocardic (IM) acut cu supradenivelarea segmentului ST pe electrocardiograma (ECG) de prezentare (STEMI; Cap 33) și pacienți cu angină instabilă (AI) și IM fără supradenivelarea segmentului ST (AI/NSTEMI; Fig 33-1). În fiecare an, în Statele Unite, aproximativ 1 milion de pacienți sunt internați în spitale cu AI/NSTEMI comparativ cu aproximativ 300 000 de pacienți cu STEMI acut. Incidența relativă a AI/NSTEMI comparativ cu STEMI pare a fi în creștere. Mai mult de o treime din pacienții cu AI/NSTEMI sunt femei, în timp ce mai puțin de o pătrime dintre pacienții cu STEMI sunt femei.

DEFINIȚIE

Diagnosticul de AI este bazat în mare parte pe tabloul clinic. Angina pectorală *stabilă* se caracterizează prin disconfort toracic sau la nivelul brațului care poate să nu fie descris ca durere, dar se asociază reproductibil cu efortul fizic sau cu stresul și se ameliorează după 5-10 minute de repaus și/sau administrare sublinguală de nitroglicerină. AI este definită ca angină pectorală sau disconfort ischemic echivalent în asociere cu cel puțin una din cele trei caracteristici: (1) apare în repaus (sau la efort minim), de obicei durând > 10 minute, (2) este severă și cu debut recent (ex. în urmă cu 4-6 săptămâni) și/sau (3) are evoluție crescendo (distinct mai severă, mai prelungită sau mai frecventă decât anterior). Diagnosticul de NSTEMI este stabilit dacă pacientul cu manifestări clinice de AI prezintă semne de necroză miocardică, reflectată de niveluri crescute ale biomarkerilor cardiaci.

FIZIOPATOLOGIE

AI/NSTEMI este cel mai frecvent cauzată de reducerea aportului de oxigen și/sau creșterea necesarului miocardic de oxigen în asociere cu leziuni care determină obstrucție coronariană, de obicei plăci aterotrombotice coronariene. Au fost identificate patru procese fiziopatologice care pot contribui la dezvoltarea AI/NSTEMI: (1) ruptura sau ulcerația plăcii de aterom, cu formare de tromb neocluziv, considerată cauza cea mai frecventă (la asemenea pacienți, NSTEMI poate apărea din cauza embolizării în aval a unor agregate plachetare și/sau debriuri ateroscleroticе), (2) obstrucție dinamică (ex. spasm coronarian, ca în angina variabilă Prinzmetal [AVP]), (3) obstrucție mecanică progresivă (ex. ateroscleroză coronariană rapid progresivă sau restenozare după intervenție coronariană percutanată [PCI]) și (4) AI secundară creșterii necesarului de oxigen miocardic și/sau scăderii furnizării de oxigen (ex. tahicardie, anemie). Pot fi implicate simultan mai multe procese.

Dintre pacienții cu AI/NSTEMI evaluați angiografic, aproximativ 5% au stenoză pe artera coronară principală stângă, 15% au boală coronariană trivasculară, 30% au boală bivasculară, iar 10% nu au stenoză coronariană epicardică aparent critică; unii din această ultimă categorie pot avea obstrucție a microcirculației coronariene. „Leziunile inculpate" pot prezenta stenoză excentrică cu margini dantelate sau proeminente și lumen îngustat pe angiografie. La angioscopie se observă trombi „albi" (bogați în trombocite), în opoziție cu trombii „roșii" (bogați în fibrină și celule); ultimii sunt observați mai des la pacienții cu NSTEMI acut. Pacienții cu AI/NSTEMI au frecvent multiple plăci cu risc de rupere (plăci vulnerabile).

PREZENTARE CLINICĂ

Anamneză și examen fizic

Semnul distinctiv clinic al AI/NSTEMI este durerea toracică, tipic localizată în regiunea substernală sau uneori în epigastru, care iradiază spre gât, umărul stâng și/sau brațul stâng. Disconfortul este de obicei suficient de sever pentru a fi descris drept durere evidentă. Pot, de asemenea, să apară „echivalente" anginoase, cum ar fi dispneea și disconfortul

epigastric, mai frecvent la femei. Examenul fizic evidențiază manifestări similare cu ale pacienților cu angină stabilă și poate fi normal. Dacă pacientul are o zonă mare de ischemie miocardică sau un NSTEMI mare, semnele fizice pot include diaforeză, tegumente reci, palide, tahicardie sinusală, prezența zgomotelor cardiace 3 și/sau 4, raluri în bazele pulmonare și, uneori, hipotensiune arterială, similar ca în STEMI extins.

Electrocardiograma

În AI, la 30-50% din pacienți apar subdenivelarea segmentului ST, supranivelarea tranzitorie a segmentului ST și/sau inversarea undei T. La pacienții cu manifestări clinice de AI, prezența unei noi denivelări a segmentului ST, chiar de doar 0,05 mV, este un predictor important al prognosticului negativ. Modificările undei T sunt sensibile pentru ischemie, dar mai puțin specifice, cu excepția situațiilor când sunt inversiuni nou apărute, profunde ale undei T (≥ 0,3 mV).

Biomarkerii cardiaci

Pacienții cu AI/NSTEMI care au biomarkeri de necroză crescuți, cum ar fi CK-MB și troponina (un marker al necrozei miocardice cu specificitate și sensibilitate mult mai mari), au risc crescut de deces sau IM recurent. Nivelurile crescute ale acestor markeri diferențiază pacienții cu NSTEMI de cei cu AI. Există o relație directă între gradul creșterii troponinei și mortalitate. Totuși, la pacienții *fără* antecedente clare de ischemie miocardică, au fost raportate creșteri minore ale troponinei cauzate de insuficiență cardiacă congestivă (ICC), miocardită sau embolie pulmonară sau poate doar ca rezultate fals-pozitive. Astfel, la pacienții cu antecedente *neclare*, creșterea ușoară a nivelului troponinei poate să nu fie diagnostică pentru SCA.

EVALUARE DIAGNOSTICĂ

Anual, în Statele Unite, aproximativ șase milioane de persoane se prezintă la departamentele de urgențe ale spitalelor cu acuze de durere toracică sau alte simptome sugestive pentru SCA. Diagnosticul de SCA este stabilit la 20-25% din acești pacienți. Primul pas în evaluarea pacienților cu posibilă AI/NSTEMI este determinarea *probabilității* ca BAC să fie cauza simptomelor prezente. Ghidul elaborat de American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) include, printre factorii asociați cu o probabilitate mare de SCA, un istoric anterior tipic de angină stabilă, un istoric de boală coronariană diagnosticată prin angiografie, antecedente de IM anterior, ICC, modificări nou apărute pe ECG sau biomarkeri cardiaci crescuți.

Modalități diagnostice

Patru instrumente majore de diagnostic sunt folosite în diagnosticarea AI/NSTEMI în secțiile de urgență: anamneza, ECG, dozarea markerilor cardiaci și testul de stres (imagistica coronariană în opțiunea de urgență). Obiectivele sunt: (1) recunoașterea sau excluderea unui IM (cu ajutorul markerilor cardiaci), (2) evaluarea ischemiei de repaus (utilizând ECG seriate sau continue) și (3) evaluarea prezenței BC semnificative (cu ajutorul testului de provocare de stres). Pacienții cu o probabilitate mică de ischemie sunt de obicei tratați pe baza algoritmilor specifici pentru departamentul de urgență (care, în anumite instituții, sunt implementați într-o „unitate pentru pacienți cu durere toracică" (Fig. 32-1). Evaluarea acestor pacienți include monitorizare clinică pentru disconfort ischemic recurent, ECG seriate și dozarea markerilor cardiaci, tipic obținuți la prezentare și apoi la 4-6 ore și la 12 ore. Dacă se observă noi creșteri ale markerilor cardiaci sau modificări ale ECG, pacientul trebuie internat în spital. Dacă nu mai are dureri și markerii sunt negativi, pacientul poate efectua teste de stres. Angiografia CT este folosită frecvent pentru a exclude BC obstructive.

STRATIFICAREA RISCULUI ȘI PROGNOSTIC

Pacienții cu AI/NSTEMI prezintă un risc precoce (30 de zile) de deces ce variază de la 1 la 10% și de infarct nou sau recurent de 3-5% sau SCA recurent (5- 15%). Evaluarea riscului poate fi realizată prin sistemele de scor ale riscului clinic cum ar fi cel dezvoltat de Studiile Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), care include șapte factori de risc independenți: vârsta ≥65 de ani, trei sau mai mulți factori de risc pentru BC, BC documentată la cateterizare, dezvoltarea AI/NSTEMI în timpul administrării aspirinei, mai mult de două episoade de angină în 24 de ore precedente, supradenivelarea ST ≥0,5 mm și un marker cardiac crescut (Fig 32-2). Alți factori de risc includ diabet zaharat, disfuncție ventriculară stângă, disfuncție renală și niveluri crescute de peptid natriuretic cerebral și proteină C reactivă. Strategiile multimarkeri, ce implică mai mulți biomarkeri, câștigă actual teren, deopotrivă pentru a defini mai exact mecanismele fiziopatologice subiacente prezentării pacientului și pentru stratificarea riscului ulterior al acestuia. Evaluarea riscului precoce (în special folosind troponina, modificările segmentului ST și/sau un sistem de scor al riscului global) este utilă atât în prezicerea riscului de evenimente cardiace recurente, cât și în identificarea pacienților care ar obține beneficii mari din terapiile antitrombotice mai potente decât heparina nefracționată, cum ar fi heparina cu greutate moleculară mică (HGMM) și inhibitorii glicoproteinelor IIb/IIIa și dintr-o strategie invazivă precoce. De exemplu, în studiul TACTICS-TIMI 18, o strategie invazivă precoce a conferit o reducere de 40% evenimentelor cardiace recurente la pacienții cu nivel pozitiv de troponină, în timp ce nu s-au observat beneficii la cei fără troponină detectabilă.

TRATAMENT **Angina instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelarea segmentului ST**

TRATAMENT MEDICAMENTOS Pacienților cu AI/NSTEMI li se recomandă repaus la pat cu monitorizare ECG continuă pentru decelarea deviațiilor segmentului

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

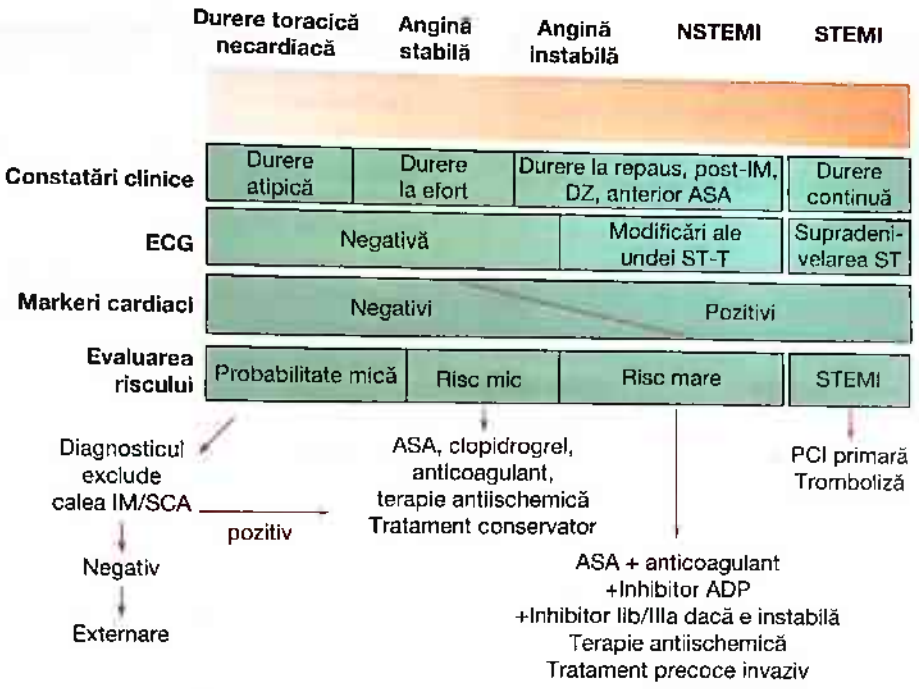


FIGURA 32-1

Algoritmul pentru stratificarea riscului și tratamentul pacienților cu suspiciune de boală coronariană. Folosind istoricul clinic al tipului de durere și antecedentele, ECG și markerii cardiaci, specialistul poate identifica pacienții care prezintă o probabilitate mică de AI/NSTEMI, pentru care un diagnostic de „exclus infarct miocardic (IM) sau sindrom coronarian acut (SCA)" se justifică. Dacă acesta este negativ, pacientul poate fi externat, dar, dacă este pozitiv, pacientul este internat și tratat pentru AI/NSTEMI. Pe de altă parte, pacienții cu durere acută continuă și supranivelarea segmentului ST sunt tratați prin intervenție coronariană percutanată (PCI) sau fibrinoliză (Cap. 33). Pentru cei cu AI/NSTEMI, stratificarea riscului este folosită pentru identificarea pacienților cu risc mediu-mare, pentru care o strategie invazivă precoce este justificată. Terapia antitrombotică trebuie să includă aspirină, un anticoagulant, un antagonist ADP (clopidogrel sau prasugrel), cu posibila inhibare a GP IIb/ IIIa în timpul PCI. Pentru pacienții cu risc mic, sunt indicate tratamentul cu aspirină, clopidogrel, un anticoagulant, cum ar fi heparina nefracționată sau cu greutate moleculară mică (HGMM), sau fondaparinux și terapie antiischemică cu beta blocante și nitrați și o strategie conservatoare. ASA, aspirină; DZ, diabet zaharat; ECG, electrocardiograma; IM, infarct miocardic; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelarea segmentului ST. (Adaptat din CP Cannon, E Braunwald, în Braunwalds Heart Disease: *A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 9th ed, R Bonow et al (eds]. Philadelphia, Saunders, 2011.)

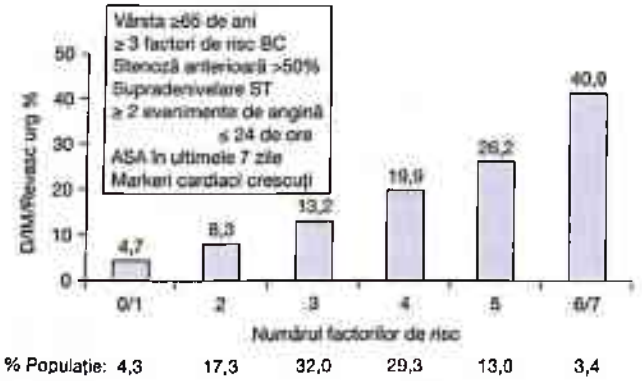


FIGURA 32-2

Scorul de risc TIMI pentru AI/NSTEMI, un scor simplu, dar cuprinzător al stratificării riscului clinic pentru a identifica creșterea riscului de deces, infarct miocardic sau revascularizare de urgență în ziua 14. BC, boală coronariană; ASA, aspirină. (Adaptat din EM Antman et al: *JAMA* 284:835, 2000.)

ST și aritmiilor cardiace. Deplasarea este permisă dacă pacientul nu prezintă ischemie recurentă (disconfort sau modificări ECG) și nu dezvoltă biomarkeri de necroză timp de 12-24 de ore. Terapia medicamentoasă implică tratament simultan antiischemic și antitrombotic.

TRATAMENTUL ANTIISCHEMIC (Tabelul 32-1)

Pentru ameliorarea și prevenirea recurențelor durerii toracice, tratamentul inițial trebuie să includă repaus la pat, nitrați și beta-blocante.

Nitrații Nitrații trebuie administrați inițial sublingual sau prin spray bucal (0,3-0,6 mg) dacă pacientul are durere ischemică. Dacă durerea persistă după 3 doze administrate la intervale de 5 minute, este recomandată nitroglicerina intravenos (5-10 μ/min folosind perfuzor din material ce nu interacționează cu medicamentul). Rata perfuziei poate fi crescută cu 10 μ/min la fiecare 3-5 minute până la ameliorarea simptomatologiei

sau scăderea presiunii arteriale sistolice la <10 mmHg. Nitraţii administraţi topic sau oral pot fi folosiţi imediat ce durerea a trecut sau pot substitui nitroglicerina intravenoasă când pacientul nu a mai avut durere timp de 12-24 de ore. Singurele contraindicaţii absolute ale nitraţilor sunt hipotensiunea sau tratamentul cu sildenafil sau alte medicamente din aceeaşi clasă în ultimele 24-48 de ore.

Blocanţii beta-adrenergici şi alţi agenţi Beta-blocantele reprezintă cealaltă componentă prin-

TABELUL 32-1

MEDICAMENTE FOLOSITE UZUAL ÎN MANAGEMENTUL MEDICAMENTOS INTENSIV AL PACIENŢILOR CU ANGINĂ INSTABILĂ ŞI INFARCT MIOCARDIC FĂRĂ SUPRADENIVELAREA SEGMENTULUI ST

CATEGORIA DE MEDICAMENT	CONDIŢII CLINICE	CÂND SE EVITĂ[a]	DOZAJ
Nitraţi	Administrare sublinguală şi, dacă simptomele persistă, intravenoasă	Hipotensiune Pacienţii care primesc sildenafil sau alţi inhibitori PDE-5	Nitraţii topici, orali sau bucali, sunt alternative acceptabile pentru pacienţii fără simptome continue sau refractare 5-10 μg/min prin perfuzie continuă crescută treptat până la 75-100 μg/min până la ameliorarea simptomelor sau limitarea efectelor secundare (dureri de cap sau hipotensiune cu presiune sangvină sistolică < 90 mm Hg sau cu mai mult de 30% sub nivelurile presiunii arteriale medii de start, dacă hipertensiunea este prezentă
Beta blocante[b]	Angină instabilă	Interval PR (ECG) > 0,24 s Bloc atrioventricular grad 2 sau 3 Frecvenţa cardiacă <60 bătăi/min Presiunea sistolică <90 mm Hg Şoc Insuficienţă ventriculară stângă Boală a căilor respiratorii reactive severă PR interval (ECG) >0.24 s	Metoprol 25-50 mg pe gură la fiecare 6 ore Dacă este necesar, şi nu există insuficienţă cardiacă, o creştere de 5 mg prin administrare i.v. lentă (în 1-2 min)
Blocantele canalelor de calciu	Pacienţi ale căror simptome nu sunt ameliorate de doze adecvate de nitraţi şi beta-blocante sau pacienţi care nu tolerează dozele adecvate ale unuia sau ambilor agenţi sau pacienţi cu angină variabilă	Edem pulmonar Dovada disfuncţiei ventriculare stângi (pentru diltiazem sau verapamil)	Depinde de agentul specific
Sulfat de morfină	Pacienţi ale căror simptome nu sunt ameliorate după trei serii sublinguale de tablete de nitroglicerină sau cei la care simptomele reapar cu terapie antiischemică adecvată	Hipotensiune Depresie respiratorie Confuzie Obnubilare	Doze 2-5 mg i.v. Poate fi repetat la fiecare 5-30 de minute, în funcţie de necesităţile de ameliorare a simptomelor şi menţinere a confortului pacientului

[a] Alergia sau antecedentele de intoleranţă reprezintă contraindicaţii pentru toate categoriile de medicamente enumerate în acest tabel.
[b] Alegerea agentului specific nu este atât de importantă ca asigurarea că pacienţii care sunt candidaţi potriviţi primesc această terapie. Dacă există îngrijorări cu privire la intoleranţa pacientului din cauza bolii pulmonare existente, în special a astmului, disfuncţiei ventriculare stângi, riscului de hipotensiune sau bradicardiei severe, iniţial se alege un agent cu durată de acţiune scurtă, cum ar fi propranolol sau metoprolol, sau ultrascurtă – esmolol. Wheezingul uşor sau un istoric de boală pulmonară obstructivă cronică trebuie să determine testarea unui agent cu acţiune scurtă într-o doză redusă (ex. 2,5 mg metoprolol i.v., 12,5 mg metoprolol oral sau esmolol 25 μ/kg/min doză iniţială) şi nu evitarea completă a terapiei cu beta-blocante.
Observaţie: Anumite recomandări din acest ghid sugerează folosirea agenţilor pentru alte scopuri sau în alte doze decât cele specificate de FDA. Asemenea recomandări sunt făcute după luarea în considerarea a problemelor legate de indicaţiile neaprobate. Unde sunt făcute, recomandările se bazează pe studii clinice mai recente sau pe consensul experţilor.
i.v., intravenos; ECG, electrocardiogramă.
Sursa: Adaptat după E Braunwald et al: *Circulation* 90:613, 1994

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

cipală a tratamentului antiischemic. Beta-blocada orală, ţintită la o frecvenţă cardiacă de 50-60 bătăi/min, este recomandată ca primă linie de tratament. Prudenţa a crescut în noile ghiduri ACC/AHA pentru folosirea beta-blocadei intravenoase la pacienţii cu orice dovadă de insuficienţă cardiacă acută, unde ar putea creşte riscul de şoc cardiogen. Blocantele canalelor de calciu care scad frecvenţa cardiacă, ex. verapamil sau diltiazem, sunt recomandate la pacienţii cu simptome persistente sau recurente după tratamentul cu doză completă de nitraţi sau beta-blocante sau la pacienţii cu contraindicaţie de beta-blocadă. Terapiile medicamentoase suplimentare includ inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) şi inhibitorii HMG-CoA reductazei (statinele), pentru prevenţie secundară pe termen lung. Administrarea precoce a terapiei cu statine intensive (ex. atorvastatin 80 mg) anterior intervenţiei coronariene percutanate (PCI) reduce complicaţiile, sugerând că terapia cu doze mari de statină trebuie începută în momentul internării.

TERAPIA ANTITROMBOTICĂ (Tabelul 32-2) Aceasta este cealaltă componentă principală a tratamentului pentru AI/NSTEMI. Tratamentul iniţial trebuie să înceapă cu aspirină, care inhibă ciclooxigenaza plachetară (Fig 32-3). Doza iniţială tipică este de 325 mg/zi, cu doze mai mici (75-162 mg/zi) recomandate pentru terapia pe termen lung. Studiul randomizat OASIS-7 a avut 25 087 de pacienţi cu SCA care au primit doze complete (300-325 mg/zi) sau doze mici (75-100 mg/zi) de aspirină timp de 30 de zile şi nu a raportat diferenţe ale riscului de sângerare majoră sau ale eficacităţii în această perioadă de timp. „Rezistenţa la aspirină" a fost observată la 5-10% din pacienţi şi mai frecvent la cei trataţi cu doze mici de aspirină, dar frecvent a fost legată de necomplianţă.

Tienopiridina, clopidogrel, un promedicament inactiv care este convertit în metabolit activ, ce blochează componenta trombocitară $P2Y_{12}$ a receptorului adenozin difosfat, în combinaţie cu aspirina, aşa cum a arătat studiul CURE, conferă o scădere de 20% a riscului relativ de moarte cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral, comparativ cu aspirina singură, atât la pacienţii cu risc mare, cât şi la cei cu risc mic, dar este asociat cu o creştere moderată (1% valoare absolută) a riscului de sângerare majoră. Pretratamentul cu clopidogrel (300 sau 500 mg doză de încărcare, urmată de 75 mg zilnic) este recomandat înainte de PCI. Studiul OASIS-7 a raportat că o săptămână de doze mai mari de clopidogrel (600 mg doză de încărcare şi 150 mg/zi timp de o săptămână) nu a condus la o îmbunătăţire generală a rezultatelor pacienţilor cu SCA, în special a celor trataţi prin PCI.

Beneficiile continuării timp de un an a tratamentului cu combinaţia clopidogrel plus aspirină au fost observate deopotrivă la pacienţii trataţi conservator şi la cei cu PCI şi trebuie să continue în mod cert cel puţin un an la pacienţii cu stent activ farmacologic. Până la o treime din pacienţi au răspunsuri mici la clopidogrel, iar o proporţie substanţială a acestora este legată de o variantă genetică a sistemului citocrom P 450.

TABELUL 32-2

UTILIZAREA CLINICĂ A TERAPIEI ANTITROMBOTICE

Terapia antiplachetară orală	
Aspirină	Doză iniţială 162-325 mg formulă non-enterică, urmată de 75-162 mg/zi formulă enterică sau non-enterică
Clopidogrel	Doză de încărcare 300-600 mg, urmată de 75 mg/zi
Prasugrel	Pre-PCI: doză de încărcare 60 mg, urmată de 10 mg/zi
Terapia antiplachetară intravenoasă	
Abciximab	0,25 mg/kg bolus, urmat de perfuzia de 0,125 µg/kg pe min (maximum 10 µg/min) Timp de 12-24 de ore
Eptifibatid	180 µ/kg bolus, urmat de perfuzie de 2,0 µg/kg/min, timp de 72-96 ore
Tirofiban	0,4 µg/kg pe minut timp de 30 min, urmat de perfuzia a 0,1 µg/kg pe min timp de 48 până la 96 ore
Heparine[a]	
Heparina nefracţionată (HNF)	Bolus 60 –70 U/kg (maximum 5000 U) i.v., urmată de perfuzie de 12-15 U/kg pe oră (iniţial maximum 1000 U/ oră) reglat astfel încât TTP = 50-70 s
Enoxaparina	1 mg/kg s.c. la fiecare 12 ore: prima doză poate fi precedată de un bolus i.v. de 30 mg; ajustare renală la 1 mg/kg o dată pe zi, dacă Cl creatininei< 30 cc/min
Fondaparinux	2,5 mg s.c. în fiecare zi
Bivalirudină	Bolus iniţial intravenos 0,1 mg/kg şi o perfuzie 0,25 mg/kg/oră. Înainte de ICP, un bolus suplimentar intravenos de 0,5 mg/kg a fost administrat şi perfuzia a crescut cu 1,75 mg/ kg/oră.

[a] *Alte HGMM pot exista în afara celor enumerate.*
Abrevieri: i.v., intravenos; s.c., subcutanat
Sursa: Adaptat după din J Anderson et al: *JACO* 50:e 1, 2007.

Scanned with OKEN Scanner

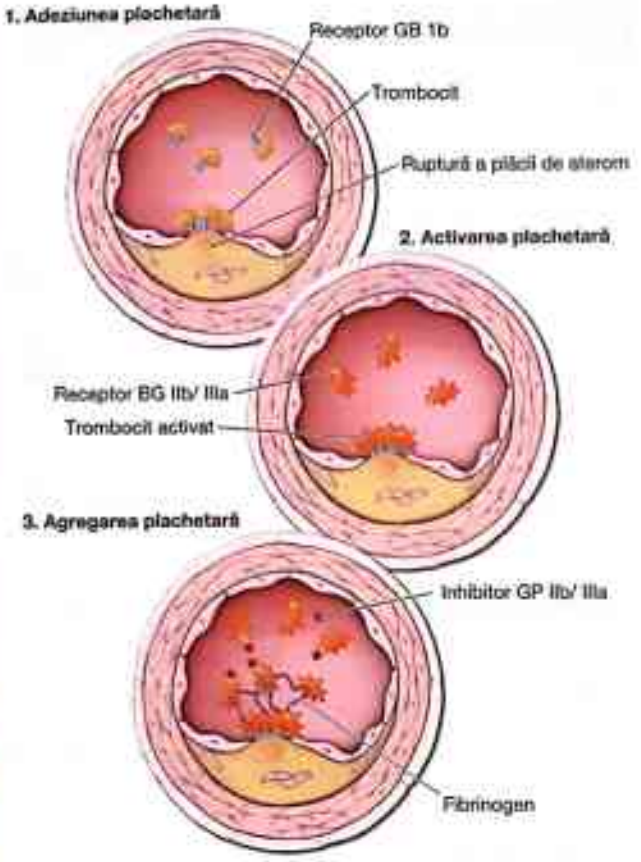


FIGURA 32-3
Trombocitele inițiază tromboza la locul rupturii plăcii, unde endoteliul este denudat: *adeziunea plachetară* se realizează prin intermediul (1) receptorului GP1b în conjuncție cu factorul von Willebrand. Aceasta este urmată de *activarea plachetară* (2), care conduce la modificarea formei trombocitelor, la degranularea granulelor alfa și a granulelor dense și la expresia receptorilor glicoproteici IIb/IIIa pe suprafața plachetară cu activarea receptorului, astfel încât să poată lega fibrinogenul. Etapa finală o reprezintă *agregarea plachetară* (3), în care fibrinogenul (sau factorul von Willebrand) se leagă de receptorii GP IIb/IIIa. Aspirina (ASA) și clopidogrelul scad activarea plachetară, în timp ce inhibitorii GP IIa/IIIb inhibă agregarea plachetară. GP, glicoproteină. (Adaptat după CP Cannon, E Braunwald, în *Braunwalds Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed, R Bonow et al [eds]. Philadelphia, Saunders, 2008.)

O variantă a genei 2C19 determină reducerea conversiei clopidogrelului la metaboliții săi activi care, în schimb, cauzează inhibare trombocitară redusă și un risc mai mare de evenimente cardiovasculare. Agenții alternativi, cum ar fi prasugrel, trebuie luați în considerare în cazul pacienților cu SCA hiporesponsivi la clopidrogrel, identificați de teste trombocitare și/sau genetice, deși asemenea teste nu sunt încă răspândite la nivel global.

O tienopiridină recent aprobată, prasugrel, intră în acțiune mult mai rapid și are un nivel mai mare de inhibare plachetară decât clopidogrelul. A fost folosită la pacienții cu SCA după angiografia la care este planificată PCI, în doză de încărcare de 60 mg, urmată de 10 mg/zi până la 15 luni. Studiul TRITON- TIMI 38 a arătat că, raportat la clopidogrel, prasugrel reduce riscul de deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral semnificativ cu 19%, deși cu o creștere a riscului de sângerare majoră. Trombozele stentului au fost, de asemenea, reduse cu 52%. Acest agent este contraindicat la pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu. Ticagrelor este un inhibitor ADP nou, *reversibil*, despre care s-a raportat recent că reduce riscul de deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral cu 16%, comparativ cu clopidogrel, la o populație mare de pacienți cu SCA. Acest agent a redus și mortalitatea și nu a crescut riscul general de sângerare; nu este încă aprobat FDA în momentul acestei scrieri.

Patru opțiuni sunt disponibile pentru terapia anticoagulantă și pot fi adăugate la aspirină și clopidrogrel. Heparina nefracționată (HNF) este pilonul central al terapiei. Heparina cu greutate moleculară mică (HGMM) a fost indicată în mai multe studii ca fiind superioară HNF în reducerea evenimentelor cardiace recurente, în special la pacienții tratați conservator. Inhibitorul indirect al factorului Xa, fondaparinux, este echivalent în ceea ce privește eficacitatea precoce cu enoxaparina, dar pare a avea risc mai mic de sângerare majoră. Bivalirudina, un inhibitor trombinic direct, este similară ca eficacitate fie cu HNF, fie cu HGMM la pacienții tratați cu inhibitor GP IIb/IIIa, dar folosirea bivalirudinei individuale cauzează mai puțină sângerare decât combinația heparină plus inhibitori GP IIb/ IIIa la pacienții cu AI/STEMI care suportă cateterizare și/sau PCI.

Anterior apariției clopidogrelului, multe studii au arătat beneficiul inhibitorilor GP IIb/IIIa administrați intravenos. Beneficiul a fost totuși mic, de ex. doar 9% reducere a riscului de deces sau IM, cu o creștere semnificativă a celui de sângerare majoră. Două studii recente au eșuat, de asemenea, în a demonstra beneficiul pentru inițierea precoce comparativ cu folosirea singulară a ICP. Utilizarea acestor agenți poate fi rezervată pentru pacienții cu dureri toracice recurente și modificări ECG care sunt supuși PCI.

Sângerarea excesivă este cel mai important efect advers al tuturor agenților antitrombotici, inclusiv agenții anticoagulanți și antiplachetari. Prin urmare, atenția trebuie direcționată spre dozarea agenților antitrombotici, în funcție de greutate, clearance-ul creatininei și istoricul anterior de sângerare excesivă, ca mijloace de reducere a riscului de sângerare.

STRATEGIA INVAZIVĂ VERSUS CONSERVATOARE Multiple studii clinice au demonstrat beneficiul unei strategii invazive precoce la pacienții cu risc

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 32-3

RECOMANDĂRILE DE CLASĂ I PENTRU FOLOSIREA STRATEGIEI INVAZIVE PRECOCE[a]

Clasa I (Nivelul de dovezi: A) Indicații
Angină recurentă la repaus/activitate de nivel scăzut în ciuda tratamentului
TnT sau TnI crescut
Subdenivelare nou apărută a segmentului ST
Angină/ischemie recurentă cu simptome de ICC, raluri, IM
Test de stres pozitiv
FE< 0,40
PS scăzută
TV susținută
PCI efectuată în urmă cu < 6 luni, antecedente de CABG
Scor de risc crescut

[a] Oricare din indicatorii de risc crescut.
Abrevieri: PS, presiunea sangvină; CABG, bypas coronarian; ICC, insuficiență cardiacă congestivă; FE, fracție de ejecție; IM, insuficiență mitrală; PCI, intervenție coronariană percutanată; TnI, troponină I; TnT, troponină T; TV, tahicardie ventriculară.
Sursa: J Anderson et al: *JACO* 50:e1, 2007.

crescut, de ex. pacienții cu multipli factori de risc clinici, deviația segmentului ST și/sau biomarkeri pozitivi (Tabelul 32-3). În această strategie, după tratamentul cu agenți antiischemici și antitrombocitari, arteriografia coronară este efectuată în 48 de ore de la internare, urmată de revascularizare coronariană (PCI sau grefă bypass coronarian), în funcție de anatomia coronarelor.

La pacienții cu risc mic, rezultatele strategiilor invazive sunt similare celor obținute prin strategii conservatoare, care constau în terapie antiischemică și antitrombotică urmată de „expectativă vigilentă" și în care arteriografia coronariană este realizată doar dacă durerile la repaus sau modificările segmentului ST reapar sau dacă există dovada ischemiei la testul de stres.

MANAGEMENTUL PE TERMEN LUNG

Timpul de externare este un „moment de docilitate" pentru pacientul cu AI/NSTEMI, când specialistul poate relua și optimiza schema de tratament. Modificarea factorilor de risc reprezintă elementul-cheie, iar medicul curant trebuie să discute cu pacientul despre renunțarea la fumat, atingerea greutății corporale optime, program de exerciții zilnice, o dietă adecvată, controlul presiunii sangvine, controlul atent al hiperglicemiei (pentru pacienții diabetici) și managementul lipidelor, recomandat pacienților cu angină stabilă cronică.

Există dovada beneficiului terapiei pe termen lung cu cinci clase de medicamente, direcționate pe diferite componente ale procesului aterosclerotic. Beta-blocantele, statinele (la doze mari, atorvastatina 80 mg/zi) și inhibitorii ECA sau blocanții receptorilor angiotensinei sunt recomandați pentru stabilizarea pe termen lung a plăcii de aterom. Terapia antiplachetară recomandată în prezent constă în combinația aspirină și clopidogrel (sau prasugrel la pacienții post PCI) timp de un an, continuată apoi cu aspirină, previne sau reduce severitatea oricărei tromboze care ar apărea în caz de rupere a plăcii.

Registrele observaționale au arătat că pacienții cu AI/NSTEMI la risc crescut, cum sunt femeile și bătrânii, dar și minoritățile rasiale, au probabilitate mai mică de a primi terapii farmacologice și intervenționale bazate pe dovezi, ceea ce duce la rezultate clinice și o calitate a vieții mai slabe.

ANGINA PRINZMETAL

În 1959, Prinzmetal și colab. au descris un sindrom dureros ischemic sever care apare în repaus, dar de obicei nu și la efort, și este asociat cu supradenivelarea tranzitorie a segmentului ST. Acest sindrom este cauzat de spasmul focal al unei artere coronare epicardice, care conduce la ischemie miocardică severă. Cauza spasmului nu este bine definită, dar poate fi corelată cu hipercontractilitatea musculaturii netede vasculare din cauza mitogenilor vasoconstrictori, leucotrienelor sau serotininei.

Manifestări clinice și angiografice

Pacienții cu angină Prinzmetal (AVP) sunt în general mai tineri și au mai puțini factori de risc coronarian (cu excepția fumatului) decât cei cu AI secundară aterosclerozei coronariene. Examinarea cardiacă nu are de obicei nimic remarcabil în absența ischemiei. Diagnosticul clinic al anginei variate este realizat prin detectarea *supradenivelării* tranzitorii a segmentului ST cu durere în repaus. Mulți pacienți prezintă, de asemenea, episoade multiple de supradenivelare asimptomatică a segmentului ST (*ischemie silențioasă).* Creșterea ușoară a troponinei poate apărea la pacienții cu atacuri prelungite de angină variabilă.

Angiografia coronariană demonstrează spasm coronar tranzitoriu ca diagnostic distinctiv al AVP. Plăcile aterosclerotice, care de obicei nu cauzează obstrucție critică, apar în cel puțin o arteră coronară proximală la majoritatea pacienților și, la aceștia, spasmul apare de obicei într-un cm de placă. Spasmul focal este cel mai mai frecvent în artera coronară dreaptă și poate apărea într-unul sau în mai multe locuri într-o arteră sau în artere multiple simultan. Ergonovina, acetilcolina, alte medicamente vasoconstrictoare și hiperventilația au fost folosite să provoace stenoza coronară focală la angiografie pentru stabilirea diagnosticului. Hiperventilația a fost, de asemenea, folosită pentru provocarea anginei de repaus, supradenivelarea segmentului ST și spasm pe arteriografia coronară.

TRATAMENT **Angina variabilă Prinzmetal**

Nitrații și blocantele canalelor de calciu sunt principalii agenți folosiți pentru tratarea și abolirea episoadelor acute de AVP. Aspirina poate crește de fapt severitatea epi-

soadelor ischemice, probabil ca rezultat al sensibilității deosebite a tonusului coronar la modificările modeste în sinteza prostaciclinei. Răspunsul la beta-blocante este variabil. Revascularizarea coronariană poate fi utilă la pacienții cu leziuni obstructive discrete, proximale stabile.

Prognostic

Mulți pacienți cu AVP trec printr-o fază acută, activă, cu episoade frecvente de angină și evenimente cardiace în timpul primelor 6 luni după prezentare. Supraviețuirea pe termen lung la 5 ani este excelentă (90-95%). Pacienții cu obstrucție coronariană absentă sau ușoară tind să aibă o evoluție mai benignă decât cei care asociază leziuni obstructive severe. IM nefatal apare la până 20% din pacienți la 5 ani. Pacienții cu AVP care dezvoltă aritmii grave în timpul episoadelor spontane de durere sunt la risc mare de moarte subită cardiacă. La cei mai mulți pacienți care supraviețuiesc unui infarct sau perioadei inițiale de 3-6 luni de episoade frecvente, afecțiunea se stabilizează și există o tendință de diminuare în timp a simptomelor și evenimentelor cardiace.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 33

INFARCTUL MIOCARDIC CU SUPRADENIVELAREA SEGMENTULUI ST

Elliott M. Antman ■ Joseph Loscalzo

Infarctul miocardic acut (IMA) reprezintă unul dintre cele mai frecvente diagnostice la pacienții spitalizați în țările industrializate. În Statele Unite, aproximativ 650 000 de pacienți prezintă un IMA nou și 450 000, un IMA recurent în fiecare an. Mortalitatea precoce (în prima lună) prin IMA este de aproximativ 30%, peste jumătate din aceste decese apărând înaintea prezentării la spital a persoanei afectate. Deși rata de mortalitate după internare pentru IMA a scăzut cu 30% în ultimele două decenii, aproximativ 1 din fiecare 25 de pacienți care supraviețuiesc spitalizării inițiale decedează în primul an după IMA. Mortalitatea este aproximativ de patru ori mai mare la pacienții în vârstă (peste 75 de ani), comparativ cu cei mai tineri.

La prima consultație a pacienților cu disconfort ischemic prelungit în repaus, diagnosticul clinic de lucru este sindrom coronarian acut (**Fig 33-1**). Electrocardiograma (ECG) cu 12 derivații este un instrument esențial de diagnostic și triaj, fiind elementul central al deciziilor privind tratamentul; ea permite diferențierea pacienților care se prezintă cu supranivelare a segmentului ST de aceia fără supranivelare ST. Pentru diferențierea anginei instabile (AI) de IM fără supranivelarea segmentului ST (NSTEMI) și evaluarea severității IM cu supranivelarea segmentului ST (STEMI) sunt analizați biomarkerii serici cardiaci. Acest capitol se concentrează pe evaluarea și tratamentul pacienților cu STEMI, iar Cap. 32 abordează AI/NSTEMI.

FIZIOPATOLOGIE: ROLUL RUPERII ACUTE A PLĂCII

STEMI apare de obicei când fluxul sangvin coronarian scade brusc după ocluzia trombotică a unei arterei coronare afectate anterior de ateroscleroză. Dezvoltându-se lent, stenoza coronariană de grad înalt nu precipită în mod tipic STEMI, din cauza dezvoltării unei rețele colaterale în timp. În schimb, STEMI apare când la locul leziunii vasculare

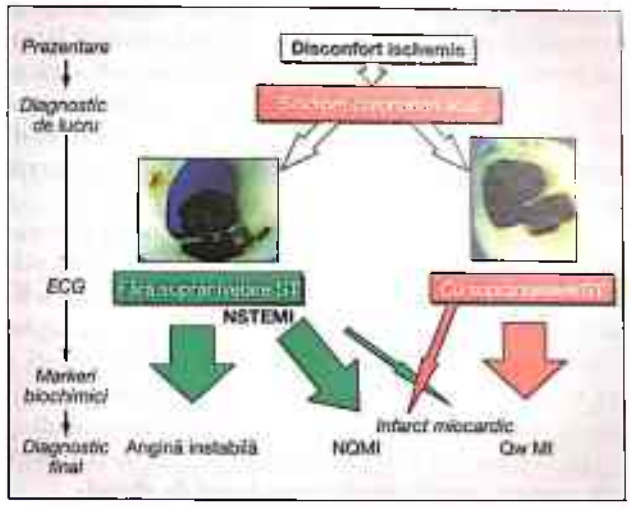


FIGURA 33-1
Sindroamele coronariene acute. În urma fisurării unei plăci vulnerabile, pacienții experimentează disconfort ischemic secundar reducerii fluxului sangvin prin artera coronară epicardică afectată. Reducerea fluxului poate fi cauzată de un tromb complet ocluziv (*dreapta*) sau de unul care produce ocluzie subtotală (*stânga*). Pacienții cu disconfort ischemic se pot prezenta cu sau fără supradenivelarea segmentului ST. Majoritatea celor cu supradenivelare ST (*săgeata roșie groasă*) dezvoltă în final unde Q pe ECG (QwMI), în timp ce o minoritate (*săgeata roșie îngustă*) nu dezvoltă unda Q, iar în literatura veche se considera că au IM fără undă Q (NQMI). Pacienții fără supradenivelarea segmentului ST suferă fie de angină instabilă, fie de IM fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI) (*săgețile verzi groase*), diferențierea fiind realizată în final pe baza prezenței sau absenței markerilor serici cardiaci precum CKMB sau troponina cardiacă. Majoritatea pacienților cu NSTEMI nu dezvoltă unde Q pe ECG; o minoritate dezvoltă QwMI (*săgeata verde subțire*). (Adaptat după CW Hamm et al: *Lancet* 358:1533, 2001 și MJ Davies: Heart 83:361, 2000, cu permisiunea BMJ Publishing Group).

coronariene se dezvoltă rapid un tromb. Această leziune este produsă sau facilitată de factori precum fumatul, hipertensiunea arterială și acumularea de lipide. În majoritatea cazurilor, STEMI apare când suprafața unei plăci ateroscleroticе este întreruptă (expunând conținutul plăcii la contactul cu sângele) și condițiile (locale sau sistemice) favorizează trombogeneza. La locul de discontinuitate a plăcii se formează un tromb mural, iar ulterior se produce ocluzia arterei coronare implicate. Studiile histologice indică faptul că predispoziția la rupere a plăcilor coronariene este dată de conținutul lor lipidic bogat și capsula fibroasă subțire. După formarea inițială a unui monostrat plachetar la locul leziunii plăcii, diverși agoniști (colagen, ADP, epinefrină, serotonină) stimulează activarea plachetară. După stimularea agonistă a trombocitelor, este eliberat tromboxan A_2 (un vasoconstrictor local puternic), activarea plachetară se accentuează și se dezvoltă o potențială rezistență la fibrinoliză.

Alături de sinteza tromboxanului A_2, activarea plachetară realizată de agoniști conduce la modificare conformațională a receptorilor glicoproteici IIb/IIIa. Odată convertit la starea funcțională, acest receptor dezvoltă o afinitate crescută pentru proteinele adezive solubile (ex. integrinele) cum este fibrinogenul. Deoarece fibrinogenul este o moleculă multivalentă, el poate lega două trombocite diferite simultan, conducând la agregare trombocitară.

Cascada coagulării este activată de expunerea factorului tisular din celulele endoteliale lezate de la locul plăcii rupte. Sunt activați factorii VII și X, conducând în final la conversia protrombinei la trombină, care, la rândul ei, convertește fibrinogenul la fibrină. Trombina solubilă și cea atașată trombului participă la o reacție de autoamplificare, ce duce la activarea suplimentară a cascadei coagulării. Artera coronară în cauză e obstruată în final de un tromb care conține agregate plachetare și benzi de fibrină.

Rareori, STEMI poate fi cauzat de ocluzia arterei coronare produsă de emboluri coronariene, anomalii congenitale, spasm coronarian și o mare varietate de boli sistemice, în special inflamatorii. Extensia leziunilor miocardice cauzate de ocluzia coronariană depinde de (1) teritoriul irigat de vasul afectat, (2) severitatea ocluziei (totală sau subtotală), (3) durata ocluziei coronariene, (4) cantitatea de sânge furnizată țesutului afectat de vasele colaterale, (5) cererea de oxigen a miocardului al cărui aport sangvin a fost limitat brusc, (6) factori endogeni care pot produce liza spontană precoce a trombului ocluziv și (7) adecvarea perfuziei miocardice în zona de infarct după restabilirea fluxului în artera coronară epicardică obstruată.

Pacienții cu risc crescut de STEMI sunt cei cu multipli factori de risc coronarieni și cei cu angină instabilă (Cap. 32). Afecțiunile medicale subiacente, mai puțin frecvente, care predispun pacienții la STEMI, sunt hipercoagulabilitatea, bolile vasculare de colagen, abuzul de cocaină și prezența intracardiacă a trombilor sau maselor tumorale care produc embolie coronariană.

Există progrese semnificative în managementul STEMI, precum recunoașterea faptului că „lanțul supraviețuirii" implică un sistem puternic integrat care începe cu îngrijire prespitalicească și se extinde la managementul spitalicesc precoce, pentru a oferi implementarea rapidă a strategiei de reperfuzie.

PREZENTARE CLINICĂ

În până la jumătate din cazurile de STEMI, este identificat un factor precipitant, precum efort fizic intens, stres emoțional sau afecțiuni medicale sau chirurgicale. Deși STEMI poate debuta în orice moment al zilei, au fost raportate variații circadiene, majoritatea episoadelor fiind observate dimineața, în primele ore de la trezire.

La pacienții cu STEMI, *durerea* este cea mai frecventă acuză de prezentare. Aceasta este profundă și viscerală; adjectivele folosite de obicei pentru a o descrie sunt *greutate, constricție* și *apăsare,* iar, ocazional, junghi sau arsură. Caracteristicile sunt similare disconfortului din angina pectorală, dar de obicei apare în repaus, este mult mai severă și durează mai mult. În mod tipic, durerea cuprinde partea centrală a toracelui și/sau epigastrul, iar, ocazional, iradiază spre brațe. Locuri mai rare de iradiere sunt abdomenul, spatele, mandibula și regiunea cervicală. Localizarea frecventă a durerii subxifoidian și în epigastru și refuzul pacientului de a accepta că poate suferi un atac de cord sunt factorii responsabili cel mai frecvent de interpretarea greșită a simptomelor ca fiind de indigestie. Durerea din STEMI poate iradia extins până în zona occipitală, dar nu coboară sub ombilic. Este însoțită frecvent de stare de slăbiciune, transpirații, greață, vărsături, anxietate și senzația de moarte iminentă. Durerea poate apărea în repaus, dar când debutează în timpul efortului, de obicei nu dispare la încetarea lui, spre deosebire de angina pectorală.

Durerea din STEMI poate simula durerea din pericardita acută, embolie pulmonară (Cap. 20), disecția acută de aortă, costocondrită și afecțiuni gastrointestinale. Prin urmare, aceste afecțiuni trebuie luate în considerare în cadrul diagnosticului diferențial. Iradierea disconfortului spre mușchiul trapez nu este observată la pacienții cu STEMI și poate fi un semn util de diferențiere care orientează diagnosticul în mod corect spre pericardită. *Totuși, durerea nu este prezentă la toți pacienții cu STEMI.* Proporția de STEMI nedureros este mai mare la pacienții cu diabet zaharat și crește cu vârsta. La bătrâni, STEMI se poate prezenta prin dispnee cu debut brusc, care poate progresa spre edem pulmonar. Alte prezentări mai rar întâlnite, cu sau fără durere, includ pierderea bruscă a conștienței, stare confuzională, senzație de slăbiciune accentuată, apariția aritmiei, semne de embolie periferică sau numai scădere inexplicabilă a presiunii arteriale.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

MANIFESTĂRI FIZICE

Cei mai mulți pacienți sunt anxioși și neliniștiți, încercând fără succes să-și amelioreze durerea prin mișcări în pat, schimbarea poziției și întindere. Frecvent apare paloare asociată cu transpirație și răcirea extremităților. Combinația dintre durerea toracică substernală persistentă peste 30 de minute și diaforeză sugerează clar STEMI. Deși mulți pacienți pot avea frecvență cardiacă și tensiune arterială normale în primele ore ale STEMI, aproximativ un sfert din cei cu infarct anterior au manifestări de hiperactivitate a sistemului nervos simpatic (tahicardie și/sau hipertensiune arterială), iar până la jumătate din pacienții cu infarct inferior prezintă semne de hiperactivitate parasimpatică (bradicardie și/sau hipotensiune arterială).

Regiunea precordială este de obicei silențioasă, iar șocul apexian poate fi dificil de palpat. La pacienții cu infarct al peretelui anterior, în primele zile poate apărea periapexian o pulsație sistolică anormală, cauzată de bombarea diskinetică a miocardului afectat de infarct, care apoi dispare. Alte semne fizice de disfuncție ventriculară includ prezența zgomotelor cardiace 4 și 3, scăderea intensității primului zgomot cardiac și dedublarea paradoxală a celui de-al doilea zgomot cardiac. Poate fi prezent un suflu sistolic apical tranzitor mezosistolic sau telesistolic, cauzat de disfuncția valvei mitrale. În evoluția bolii, dacă sunt examinați frecvent, la mulți pacienți cu STEMI transmural se ascultă frecătură pericardică. Pulsul carotidian este deseori diminuat, reflectând reducerea volumului sistolic. În prima săptămână după STEMI, poate fi observată creșterea temperaturii corporale până la 38°C. Presiunea arterială este variabilă; la majoritatea pacienților cu infarct transmural, presiunea sistolică scade cu aproximativ 10–15 mmHg față de starea anterioară infarctului.

INVESTIGAȚII PARACLINICE

Infarctul miocardic (IM) evoluează trecând prin următoarele stadii temporale: (1) acut (din primele câteva ore până la 7 zile), (2) vindecare (7–28 de zile) și (3) vindecat (după 29 de zile). Când se evaluează rezultatele testelor diagnostice pentru STEMI, trebuie luată în considerare faza temporală a infarctului. Investigațiile paraclinice cu valoare în confirmarea diagnosticului pot fi divizate în patru grupe: (1) ECG, (2) biomarkeri serici cardiaci, (3) teste imagistice cardiace și (4) indicatori nespecifici de necroză și inflamație tisulară.

ELECTROCARDIOGRAMA

În cursul fazei inițiale, ocluzia totală a unei artere coronare epicardice produce supranivelarea segmentului ST. Majoritatea pacienților prezintă inițial supranivelarea segmentului ST, apoi evoluția undelor Q pe ECG. Totuși, undele Q în derivațiile ce corespund zonei de infarct pot avea amplitudine variabilă și pot apărea tranzitoriu, în funcție de gradul de reperfuzie a miocardului ischemic și restaurarea în timp a potențialelor transmembranare. O proporție mică a pacienților care se prezintă inițial cu supranivelare ST nu vor dezvolta unde Q dacă trombul obstructiv nu produce ocluzie totală, dacă obstrucția este tranzitorie sau este prezentă o rețea vasculară colaterală bogată. La pacienții care se prezintă cu disconfort ischemic, dar *fără* supranivelarea ST, dacă este detectat un biomarker seric cardiac de necroză (vezi mai jos), în final este stabilit diagnosticul de STEMI (Fig. 33-1). O minoritate de pacienți care se prezintă inițial fără supranivelarea segmentului ST poate dezvolta IM cu unde Q. În trecut, s-a crezut că IM transmural este prezent dacă pe ECG se observă unde Q sau absența undelor R, iar IM nontransmural poate fi prezent dacă ECG arată doar modificări tranzitorii ale segmentului ST și ale undei T. Totuși, corelațiile dintre electrocardiografie și histopatologie sunt departe de a fi perfecte, iar termeni precum *IM cu undă Q*, *IM fără undă Q*, *IM transmural* și *IM nontransmural* au fost înlocuiți cu STEMI și NSTEMI (Fig. 33-1). Studiile contemporane ce utilizează IRM sugerează că dezvoltarea undei Q pe ECG este mai degrabă dependentă de volumul țesutului afectat de infarct decât de întinderea transmurală a infarctului.

BIOMARKERII SERICI CARDIACI

Anumite proteine, numite biomarkeri serici cardiaci, sunt eliberate din miocardul necrotic după STEMI. Rata eliberării proteinelor specifice diferă în funcție de localizarea lor intracelulară, greutatea moleculară și de intensitatea fluxurilor sangvin și limfatic locale. Biomarkerii cardiaci devin detectabili în sângele periferic imediat ce capacitatea limfaticelor cardiace de a epura interstițiul zonei de infarct este depășită și excesul ajunge în circulația venoasă. Patternul temporal al eliberării proteinelor are importanță diagnostică, dar strategiile actuale de reperfuzie urgentă necesită luarea unei decizii (bazată în principal pe asocierea semnelor clinice cu modificările ECG) înainte de obținerea rezultatelor analizelor sangvine de la laborator. În prezent sunt disponibile teste de evaluare rapidă a markerilor serici cardiaci la patul bolnavului care pot facilita deciziile terapeutice, în special la pacienții cu ECG nondiagnostice.

Troponinele T cardiace specifice T (cTnT) și *I* (cTnI) au secvențe de aminoacizi diferite de cele ale izoformelor acestor proteine din mușchii scheletici. Aceste diferențe au permis dezvoltarea testelor cantitative pentru TnTc și TnIc, utilizând anticorpi monoclonali cu specificitate înaltă. Deoarece TnTc și TnIc nu sunt detectabile în mod normal în sângele persoanelor sănătoase, dar pot crește după STEMI la niveluri de peste 20 de ori mai mari decât limita maximă a normalului (cea mai mare valoare observată la 99% din populația de referință fără IM), dozarea TnTc și

TnIc au utilitate diagnostică considerabilă şi în prezent sunt preferate markerilor biochimici pentru IM (Fig. 33-2). Troponinele cardiace sunt valoroase în special când există suspiciune clinică fie de leziune musculară scheletică, fie de IM de mici dimensiuni, sub limita de detecţie prin dozarea creatin-fosfokinazei (CK) şi a izoenzimelor sale MB (CKMB) şi, prin urmare, sunt utile mai ales în diferenţierea AI de NSTEMI. Nivelurile de TnIc şi TnTc pot rămâne crescute timp de 7-10 zile după STEMI.

CK creşte în primele 4-8 ore şi în general revine la normal după 48-72 de ore (Fig. 33-2). O deficienţă importantă a dozărilor CK este lipsa de specificitate pentru STEMI, deoarece nivelul CK poate fi crescut în afecţiuni sau traumatisme ale musculaturii scheletice, inclusiv injecţii intramusculare. Izoenzima MB a CK are avantajul că nu este prezentă în concentraţii semnificative în ţesuturile extracardiace şi, prin urmare, se consideră că are specificitate mai mare decât CK totală. Totuşi, intervenţiile de chirurgie cardiacă, miocardita şi cardioversia electrică determină deseori creşterea nivelului seric de izoenzimă MB. Un raport (index relativ) CKMB/CK ≥ 2,5 este sugestiv, dar nu diagnostic pentru o cauză a creşterii CKMB mai degrabă miocardică decât musculară scheletică.

Multe spitale utilizează TnTc sau TnIc şi nu CKMB ca marker seric cardiac uzual pentru diagnosticul STEMI, deşi oricare din aceste analize rămâne acceptabilă din punct de

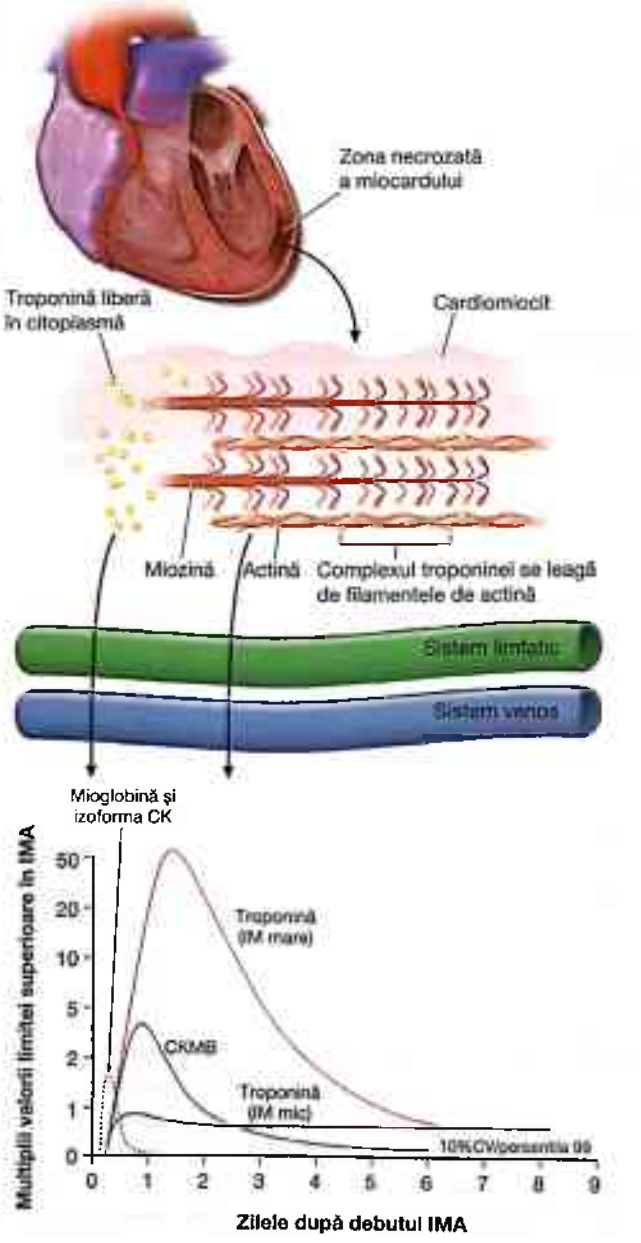


FIGURA 33-2
În partea superioară a figurii este ilustrată zona de miocard necrozat, iar în porţiunea medie este reprezentat un cardiomiocit aflat în procesul de eliberare a biomarkerilor. Biomarkerii eliberaţi în interstiţiu sunt mai întâi eliminaţi de limfatice, urmând transferul lor în sistemul venos. După întreruperea membranei sarcolemei cardiomiocitului, este eliberat mai întâi rezervorul citoplasmatic de biomarkeri (cea mai din stânga săgeată din mijlocul figurii). Markeri precum mioglobina şi izoformele CK sunt rapid eliberate, iar nivelurile lor sangvine cresc rapid peste limita superioară a normalului; urmează eliberarea mai prelungită a biomarkerilor din miofilamentele dezintegrate, care poate continua mai multe zile. Nivelurile troponinei cardiace cresc de 20-50 ori peste limita superioară a normalului (percentila 99 din valorile dozate într-un grup controlat de referinţă) la pacienţii cu infarct miocardic acut „clasic" (IM) şi susţin necroza miocardică suficient de mult pentru a determina niveluri anormal de crescute ale fracţiei MB a creatininkinazei (CKMB). Clinicienii pot diagnostica acum episoadele de microinfarct prin teste cu sensibilitate mare care detectează creşterile troponinei cardiace peste limita superioară de referinţă, chiar dacă nivelurile CKMB sunt în continuare în intervalul normal de referinţă. CV = coeficient de variaţie. (Adaptat după Antman EM: Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med* 346:2079, 2002 şi Jaffe AS, Babiun L, Apple FS: Biomarkers in acute cardiac disease: The present and the future. *J Am Coll Cardiol* 48:1, 2006.)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

vedere clinic. *Nu* este cost-eficientă dozarea și a troponinei specifice cardiace, și a CKMB în toate momentele, la fiecare pacient.

Deși a fost recunoscut de multă vreme faptul că există o corelație între cantitatea totală de proteine eliberate și volumul infarctului, concentrația proteică maximă se corelează slab cu dimensiunile infarctului. Recanalizarea ocluziei arterei coronare (fie spontan, fie prin mijloace mecanice sau farmacologice) în primele ore ale STEMI determină creșterea precoce la valori mari a biomarkerilor (Fig. 33-2), ca urmare a eliminării rapide a acestora din interstițiul zonei de infarct, depășind capacitatea de clearance a sistemului limfatic.

Reacția nespecifică la leziunea miocardică este asociată cu leucocitoză polimorfonucleară, ce apare în decurs de câteva ore după debutul durerii și persistă 3-7 zile; leucocitoza atinge deseori valori de 12 000-15 000/μL. Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) crește mult mai lent decât leucocitoza, atingând un vârf în timpul primei săptămâni și, uneori, rămânând crescută timp de una-două săptămâni.

EVALUAREA IMAGISTICĂ A CORDULUI

Pe *ecocardiografia bidimensională* sunt prezente aproape totdeauna anomalii de motilitate a peretelui cardiac. Deși STEMI acut nu poate fi diferențiat de o cicatrice miocardică veche sau de ischemia severă acută prin ecocardiografie, ușurința și siguranța procedurii au dus la utilizarea ei ca instrument de screening în departamentele de urgență ale instituțiilor medicale. Când ECG nu diagnostichează STEMI, decelarea rapidă a prezenței sau absenței anomaliilor de mișcare a peretelui prin ecocardiografie poate fi utilă în deciziile terapeutice, precum aceea dacă pacientul necesită sau nu terapie de reperfuzie (ex. fibrinoliză sau intervenție coronariană percutanată [PCI]). Estimarea ecocardiografică a funcției ventriculare stângi (VS) are valoare prognostică; disfuncția reprezintă o indicație pentru terapia cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron. De asemenea, ecocardiografia poate identifica prezența infarctului de ventricul drept (VD), anevrismului ventricular, revărsatului pericardic și prezența trombilor în VS. În plus, ecocardiografia Doppler este utilă în detectarea și evaluarea cantitativă a defectului septal ventricular și a insuficienței mitrale, două complicații severe ale STEMI.

Pentru evaluarea pacienților cu suspiciune de STEMI sunt disponibile mai multe *tehnici imagistice cu radionuclizi*. Totuși, acestea sunt mai puțin folosite decât ecocardiografia, deoarece sunt mai complicate și au sensibilitate și specificitate mici în multe circumstanțe clinice. Imagistica perfuziei miocardice cu [^{201}Tl] sau [^{99m}Tc]- sestamibi, care sunt distribuite proporțional cu fluxul sangvin miocardic și sunt concentrate de miocardul viabil, evidențiază un defect („zonă rece") la majoritatea pacienților în primele câteva ore după dezvoltarea unui infarct transmural. Deși scintigrafia de perfuzie are sensibilitate foarte mare, nu poate diferenția infarctele acute de cicatricile cronice și, astfel, nu este specifică pentru diagnosticul IM *acut*. Ventriculografia cu radionuclizi, realizată cu hematii marcate cu [^{99m}Tc], evidențiază frecvent tulburări de motilitate parietală și reducerea fracției de ejecție ventriculare stângi la pacienții cu STEMI. Deși are valoare pentru evaluarea consecințelor hemodinamice și e utilă în diagnosticarea infarctului VD când fracția de ejecție a VD este scăzută, această tehnică este nespecifică, deoarece multe anomalii cardiace, altele decât IM, o modifică.

Infarctul miocardic poate fi detectat cu acuratețe prin IRM cardiacă cu rezoluție înaltă, folosind o tehnică numită accentuare tardivă. Se administrează un agent imagistic standard (gadoliniu), iar imaginile sunt obținute după 10 min. Deoarece în miocardul normal, unde miocitele sunt strâns comasate, gadoliniul intră greu, dar în regiunea intercelulară expandată a zonei de infarct pătrunde ușor, în zonele de infarctizare există un semnal luminos care contrastează puternic cu regiunile întunecate ale miocardului normal.

MANAGEMENTUL INIȚIAL

ASISTENȚA PRESPITALICEASCĂ

La pacienții cu STEMI, prognosticul depinde în mare parte de apariția a două clase generale de complicații: (1) complicații electrice (aritmiile) și (2) complicații mecanice („insuficiența de pompă"). Majoritatea deceselor în afara spitalului prin STEMI au drept cauză apariția bruscă a fibrilației ventriculare. Cele mai multe din decesele din cauza fibrilației ventriculare se produc în primele 24 de ore de la debutul simptomelor și, din acestea, peste jumătate apar în prima oră. Prin urmare, elementele majore ale asistenței prespitalicești a pacienților cu suspiciune de STEMI includ (1) recunoașterea simptomelor de către pacient și solicitarea promptă a asistenței medicale, (2) deplasarea rapidă a unei echipe medicale de urgență capabilă să efectueze manevrele de resuscitare, inclusiv defibrilare, (3) transportul imediat al pacientului într-o unitate spitalicească în care există medici și asistenți medicali capabili să trateze aritmiile și să efectueze manevrele avansate de susținere a vieții, (4) implementarea cât mai rapidă a terapiei de reperfuzie (**Fig. 33-3**). Cea mai mare întârziere apare nu în timpul transportului la spital, ci între debutul durerii și decizia pacientului de a solicita ajutor medical. Această întârziere poate fi redusă cel mai bine prin educarea publicului de către profesioniști, privind semnificația disconfortului toracic și importanța solicitării rapide a consultației medicale. Vizitele regulate la medic ale pacienților care au în antecedente sau care prezintă risc de boală cardiacă ischemică sunt momente importante în care specialiștii trec în revistă simptomele STEMI și planul de acțiune adecvat.

Din ce în ce mai frecvent, monitorizarea și tratamentul sunt realizate de personal calificat, în ambulanță, scurtând timpul dintre debutul infarctului și inițierea tratamentului adecvat. Recomandările ghidurilor pentru inițierea fibrinolizei în cazurile prespitalicești includ capacitatea de a transmite ECG cu 12 derivații pentru confirmarea diagnosticului, prezența paramedicilor în ambulanță, pregătirea paramedicilor în vederea interpretării ECG și administrării tratamentului pentru STEMI și existența unui centru medical de comandă și control online care să poată autoriza inițierea tratamentului în teren.

MANAGEMENTUL ÎN DEPARTAMENTUL DE URGENȚĂ

În departamentul de urgență, obiectivele managementului pacienților cu suspiciune de STEMI sunt controlul disconfortului cardiac, identificarea rapidă a pacienților candidați pentru terapia de reperfuzie de urgență, triajul pacienților cu risc mai mic în secția adecvată din spital și evitarea externării incorecte a pacienților cu STEMI. Numeroase aspecte ale tratamentului STEMI sunt inițiate la departamentul de urgență și continuate apoi pe parcursul spitalizării.

Aspirina este esențială în tratamentul pacienților cu suspiciune de STEMI și este eficientă pe întregul spectru de sindroame coronariene acute (Fig. 33-1). Inhibiția rapidă a ciclooxigenazei-1 plachetare, urmată de reducerea nivelurilor de tromboxan A_2 este obținută prin absorbția orală a unei tablete masticabile de 160-325 mg la departamentul de urgență. Această măsură ar trebui urmată de administrarea orală zilnică a aspirinei în doză de 75-162 mg.

La pacienții cu saturație a O_2 arterial normală, administrarea suplimaentară a oxigenului are beneficii clinice limitate și de aceea nu este cost-eficientă. Totuși, dacă este prezentă hipoxia, trebuie administrat O_2 pe canulă nazală sau mască facială (2-4 L/min) în primele 6-12 ore după infarct; pacientul trebuie apoi reevaluat pentru a determina dacă necesită în continuare acest tratament.

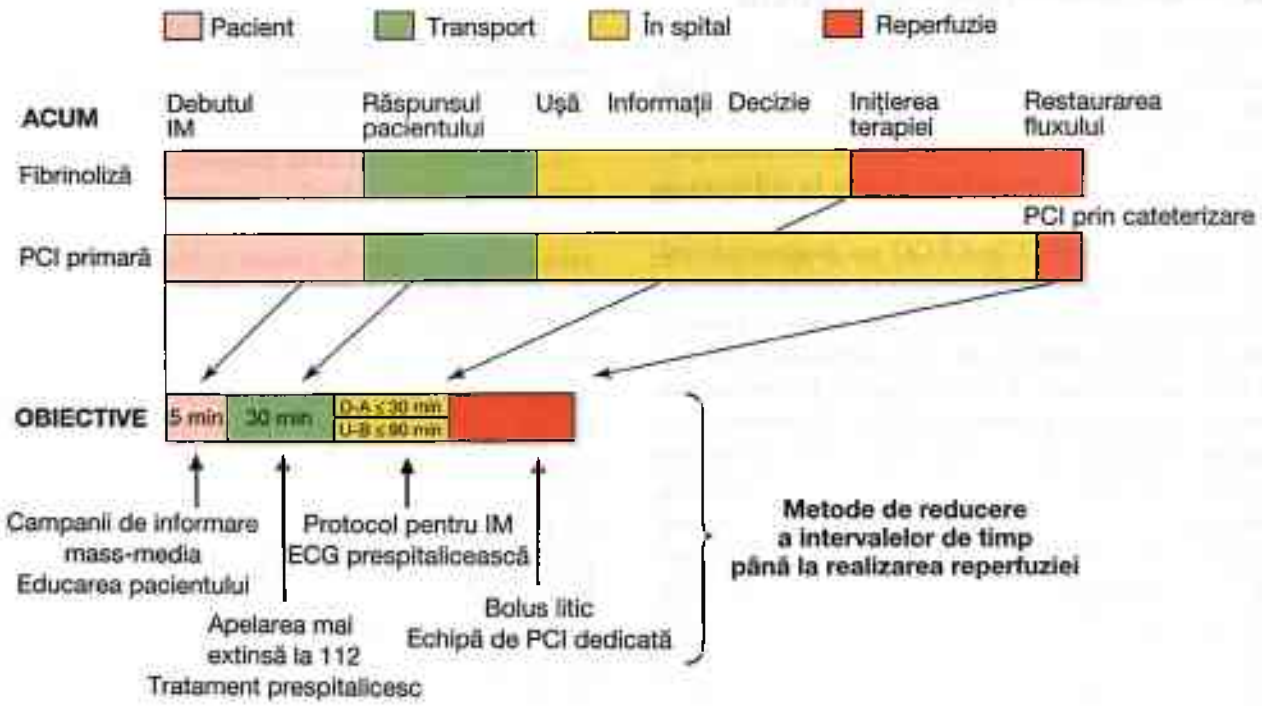


FIGURA 33-3
Componentele majore ale intervalului de timp dintre debutul simptomelor cauzate de STEMI și restaurarea fluxului sangvin în artera afectată. De la stânga la dreapta sunt reprezentate secvențial intervalele orare în care pacienții recunosc simptomele și solicită asistență medicală, se realizează transportul la spital, se iau deciziile terapeutice în spital, se implementează strategia de reperfuzie și în final se restaurează fluxul sangvin. Durata până la inițierea terapiei fibrinolitice este numită intervalul „de la ușă la ac" (U-A); acesta este urmat de perioada de timp necesară pentru restaurarea farmacologică a fluxului. Deplasarea pacientului la laboratorul de cateterism cardiac pentru o procedură intervențională coronariană percutanată (PCI) durează mai mult, perioada fiind numită intervalul „de la ușă la balon" (U-B), dar restaurarea fluxului prin artera corelată cu infarctul epicardic are loc rapid după PCI. În partea de jos a figurii sunt ilustrate diverse metode de reducere a timpului până la reperfuzie, alături de duratele-țintă pentru diferitele intervale de timp precizate mai sus. (Adaptat după CP Cannon et al: *J Thromb Thrombol* 1:27, 1994).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CONTROLUL DISCONFORTULUI

Nitroglicerina poate fi administrată sublingual în condiții de siguranță la majoritatea pacienților cu STEMI. Trebuie administrate maximum trei doze de 0,4 mg la intervale de aproximativ 5 minute. Pe lângă diminuarea sau abolirea disconfortului toracic, nitroglicerina poate reduce necesarul de oxigen miocardic (prin scăderea presarcinii) și crește furnizarea de oxigen miocardului (prin dilatarea vaselor coronare afectate de infarct sau a vaselor colaterale). La pacienții la care răspunsul inițial favorabil la nitroglicerina sublinguală este urmat de reapariția disconfortului toracic, în special dacă e însoțit de alte dovezi ale ischemiei evolutive, precum inversarea segmentului ST sau a undei T, trebuie luată în considerare folosirea nitroglicerinei intravenos. Terapia cu nitrați trebuie evitată la pacienții cu presiune arterială sistolică mică (<90 mmHg) sau la cei la care există suspiciune clinică de infarct ventricular drept (infarct inferior pe ECG și hipoventilație). Nitrații sunt contraindicați pacienților care au luat sildenafil (inhibitori de fosfodiesterază-5) pentru disfuncția erectilă în ultimele 24 de ore, deoarece poate potența efectul hipotensor al nitraților. Uneori, apare o reacție idiosincrazică la nitrați, manifestată prin hipotensiune marcată cu debut brusc, dar, de obicei, ea poate fi inversată prompt prin administrarea rapidă de atropină *i.v.*

Morfina este un analgezic foarte eficient pentru durerea asociată cu STEMI. Totuși, ea poate reduce constricția arteriolară și venoasă mediată simpatic, iar stagnarea sângelui în patul venos poate reduce debitul cardiac și presiunea arterială. Aceste perturbări hemodinamice răspund de obicei prompt la ridicarea membrelor inferioare, dar la anumiți pacienți, este necesară expansiunea volemică prin administrare de ser fiziologic intravenos. Pacientul poate avea diaforeză și greață, dar aceste evenimente sunt de obicei trecătoare și înlocuite cu o stare de bine asociată cu ameliorarea durerii. Morfina are, de asemenea, un efect vagotonic și poate cauza bradicardie sau grade avansate de bloc cardiac, în special la pacienții cu infarct inferior. Aceste efecte secundare răspund de obicei la atropină (0,5 mg intravenos). Morfina este administrată în mod obișnuit prin injecție intravenoasă repetată (la fiecare 5 minute), în doze mici (2-4 mg), mai degrabă decât subcutanat în cantitate mai mare, deoarece pe această cale absorbția e imprevizibilă.

Beta-blocantele administrate intravenos sunt de obicei utile în controlul durerii din STEMI. Aceste medicamente controlează eficient durerea la anumiți pacienți, probabil prin diminuarea necesarului de O_2 miocardic, și, prin urmare, a ischemiei. Mai important, există dovezi că beta-blocantele administrate *i.v.* reduc riscul de reinfarct și fibrilație ventriculară (vezi „blocantele receptorilor beta-adrenergici, mai jos). Totuși, când se iau în considerare beta-blocantele pentru tratamentul STEMI, selecția pacienților este importantă. Terapia orală cu beta-blocante trebuie inițiată în primele 24 de ore la pacienții care nu au niciuna din următoarele: (1) semne de insuficiență cardiacă, (2) dovezi de debit redus, (3) risc crescut de șoc cardiogen sau (4) alte contraindicații relative de beta-blocadă (interval PR >0,24 s, bloc de gradul II sau III, astm activ sau boli ale căilor respiratorii reactive). O schemă frecvent folosită este metoprolol 5 mg la fiecare 2-5 minute, maximum 3 doze, administrat la pacienții cu frecvență cardiacă >60 bătăi/min (bpm), TAS >100 mmHg, interval PR <0,24 s și raluri care să nu fi urcat peste 10 cm de la nivelul diafragmului. La 15 minute după ultima doză intravenoasă, se inițiază o schemă orală cu 50 mg la fiecare 6 ore, timp de 48 de ore, urmată de 100 mg la 12 ore.

Spre deosebire de beta-blocante, antagoniștii canalelor de calciu nu aduc beneficii în stările acute și există dovezi că dihidropiridinele cu durată scurtă de acțiune pot fi asociate cu risc crescut de mortalitate.

STRATEGIILE DE MANAGEMENT

Principalul instrument pentru screeningul pacienților și luarea deciziilor de triaj este ECG inițială cu 12 derivații. Când există supradenivelarea segmentului ST de cel puțin 2 mm în două derivații precordiale consecutive și 1 mm în două derivații adiacente ale membrelor, pacientul trebuie considerat candidat pentru *terapie de reperfuzie* (Fig. 33-4). Procesul de selecție a pacienților pentru fibrinoliză versus PCI primară (angioplastie sau montare de stent) este discutat mai jos. În absența supradenivelării segmentului ST, fibrinoliza nu este utilă, iar dovezile existente sugerează că ar putea fi chiar dăunătoare.

LIMITAREA DIMENSIUNILOR INFARCTULUI

Volumul miocardului care devine necrotic, ca o consecință a ocluziei arterei coronare, este determinat și de alți factori, pe lângă localizarea ocluziei. Deși zona centrală a infarctului conține țesut necrotic ireversibil pierdut, soarta ischemiei miocardice din jur (penumbră ischemică) poate fi îmbunătățită prin restaurarea precoce a perfuziei coronare, micșorarea necesarului de O_2 miocardic, prevenirea acumulării de metaboliți nocivi și reducerea impactului mediatorilor din leziunea de reperfuzie (supraîncărcare cu calciu și radicali liberi de oxigen). Până la o treime din pacienții cu STEMI pot avea reperfuzie *spontană* a arterei coronare afectate în primele 24 de ore, cu vindecare mai bună a zonei de infarct. Reperfuzia, fie farmacologică (prin fibrinoliză), fie prin PCI, accelerează deschiderea arterelor afectate de infarct la acei pacienți la care, în cele din urmă, s-ar fi produs fibrinoliza spontană și, de asemenea, crește foarte mult numărul pacienților la care se produce restaurarea fluxului în artera corelată cu infarctul. Restaurarea în timp util a fluxului în artera corelată cu infarctul epicardic, combinată cu îmbunătățirea perfuziei zonei din avalul miocardului afectat de infarct determină o limitare a zonei de infarct. Protejarea miocardului ischemic prin menținerea echilibrului optim între furnizarea și necesarul de O_2 al miocardului prin controlul durerii, tratamentul insuficienței cardiace congestive (ICC) și minimizarea tahicardiei și a

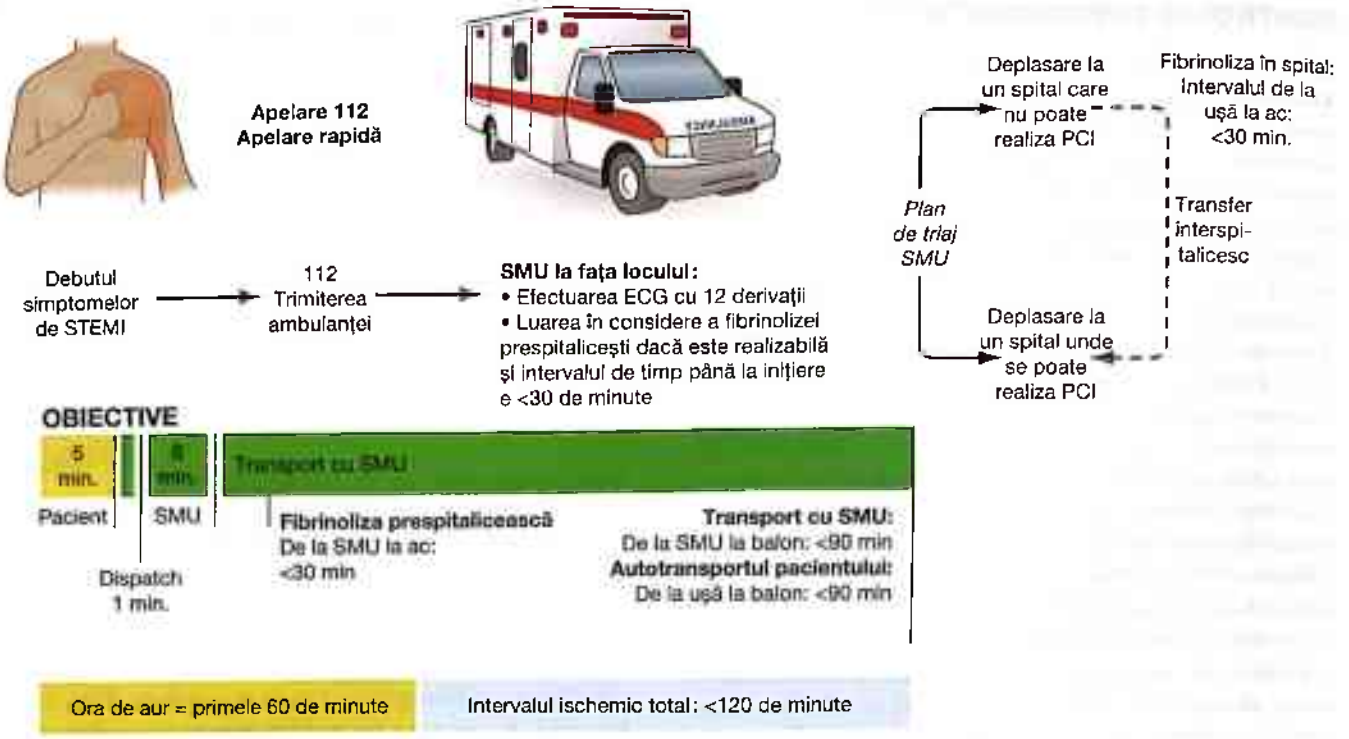


FIGURA 33-4

Opțiuni pentru transportul pacientului cu STEMI și pentru tratamentul inițial de reperfuzie. Pacientul este transportat prin serviciul medical de urgență (SMU) după apelul la 112. Reperfuzia la pacienții cu STEMI poate fi realizată pe cale farmacologică (fibrinolitică) sau prin cateterizare (PCI primară). Implementarea acestor strategii variază în funcție de modalitatea de transport a pacientului și capacitățile din spitalul care îl primește. Durata transportului la spital este variabilă de la caz la caz, dar obiectivul este menținerea timpului total de ischemie sub 120 de minute. Există trei scenarii posibile. (1) Dacă SMU are capacitatea de realizare a fibrinolizei și pacientul are indicație pentru această terapie, fibrinoliza prespitalicească trebuie începută în primele 30 de minute de la sosirea SMU la pacient. (2) Dacă SMU nu are capacitatea să administreze fibrinoliză prespitalicească și pacientul este transportat la un spital în care se nu se efectuează PCI, intervalul de timp de la ușă la ac trebuie să fie sub 30 de minute pentru pacienții la care este indicată fibrinoliza. (3) Dacă SMU nu are capacitatea de a administra fibrinoliza prespitalicească și pacientul este transportat la un spital în care se efectuează PCI, timpul de la ușă la balon trebuie să fie sub 90 de minute. *Transferul interspitalicesc:* De asemenea, este adecvat să se ia în considerare transferul de urgență al pacientului la un spital care are capacitatea de realizare a PCI, pentru revascularizare mecanică, dacă: (1) există contraindicație de fibrinoliză, (2) PCI poate fi inițiat prompt (în primele 90 de minute după ce pacientul s-a prezentat la primul spital sau în decurs de 60 de minute comparativ cu situația când fibrinoliza cu un agent fibrinolitic specific poate fi inițiată la spitalul de primire inițială), (3) fibrinoliza este administrată fără succes (este indicată „PCI de salvare"). Transferul interspitalicesc secundar, când nu există urgență, poate fi luat în considerare în caz de ischemie recurentă. *Autotransportul pacientului:* Transportul realizat chiar de pacient nu este recomandat. Dacă pacientul ajunge într-un spital fără capacitate de realizare a PCI, intervalul de timp de la ușă la ac trebuie să fie sub 30 de minute. Dacă pacientul ajunge la un spital cu capacitate de realizare a PCI, timpul de la ușă la balon trebuie să fie în limita a 90 de minute. Opțiunile de tratament și intervalele de timp recomandate după sosirea la primul spital sunt similare. (Adaptat cu permisiune după Antman et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American Colege of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee to Revise in 1999 Guidelines for the Management of Pacients with Acute Myocardial Infarction].*Circulation* 110:e82, 2004.)

hipertensiunii arteriale mărește „fereastra" de timp în care se poate realiza salvarea miocardului prin strategii de reperfuzie.

Glucocorticoizii și agenții antiinflamatori nesteroidieni, cu excepția aspirinei, trebuie evitați la pacienții cu STEMI. Aceștia pot afecta vindecarea infarctului și cresc riscul de ruptură miocardică, iar folosirea lor poate determina o cicatrice de infarct mai mare. În plus, ei pot crește rezistența coronariană, astfel reducând potențial fluxul sangvin către miocardul ischemic.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Intervenția coronariană percutanată primară

PCI, care de obicei constă în angioplastie și/sau montare de stent, neprecedată de fibrinoliză, numită *PCI primară*, este eficientă în restaurarea perfuziei în STEMI când se realizează de urgență în primele câteva ore de la producerea IM. Are avantajul de a fi aplicabilă pacienților cu contraindicație de terapie fibrinolitică (vezi mai jos), dar care altfel sunt considerați candidați adecvați pentru terapia de reperfuzie. Pare să fie mai eficientă decât fibrinoliza în repermeabilizarea arterelor coronare obstruate și, *când este realizată de medici cu experiență (≥75 cazuri PCI [nu neapărat primară] pe an în centre medicale specializate (≥36 cazuri PCI primară pe an)*, este asociată cu rezultate clinice mai bune pe termen scurt și pe termen lung. Comparativ cu fibrinoliza, PCI primară este, în general, preferată când diagnosticul este incert, este prezent șocul cardiogen, există risc de sângerare sau simptomele au fost prezente peste 2-3 ore, situație în care trombul este mai mare și mai greu de lizat de medicamentele fibrinolitice. Totuși, PCI este costisitoare în ceea ce privește personalul și aparatura, iar aplicabilitatea sa este limitată de posibilitatea realizării, 24 de ore din 24, doar în puține spitale.

Fibrinoliza

Dacă nu există contraindicații (vezi mai jos), terapia fibrinolitică trebuie inițiată, în mod ideal, în primele 30 de minute de la prezentare (intervalul de timp de la ușă la ac ≤30 min). Principalul scop al fibrinolizei este restaurarea promptă a permeabilității totale a arterei coronare. Agenții fibrinolitici activatorul tisular al plasminogenului (tPA), streptokinaza, tenecteplaza (TNK) și reteplaza (rPA) au fost aprobați de FDA pentru utilizare intravenoasă la pacienții cu STEMI. Aceste medicamente acționează prin stimularea conversiei plasminogenului la plasmină, care lizează ulterior trombii de fibrină. Deși s-a pus un accent considerabil pe distincția dintre agenții cu specificitate crescută pentru fibrină, cum ar fi tPA, și agenții nespecifici, precum streptokinaza, în prezent se consideră că aceste diferențe sunt doar relative și se produce un grad variabil de fibrinoliză sistemică inclusiv cu agenții din prima categorie. TNK și rPA sunt numite și *fibrinolitice de bolus,* deoarece administrarea lor nu necesită perfuzie intravenoasă prelungită.

La evaluarea angiografică, fluxul sangvin în artera coronară afectată este descris cu ajutorul unei scale calitative simple denumită *sistemul de gradare a trombolizei în infarctul miocardic (TIMI)*: gradul 0 indică ocluzia completă a arterei corelate cu infarctul, gradul 1 indică o anumită penetrare a substanței de contrast dincolo de zona obstrucției, dar fără perfuzia patului coronar distal, gradul 2 indică perfuzia întregului pat vascular situat distal de locul obstrucției, dar cu flux întârziat comparativ cu cel al unei artere normale și gradul 3 indică perfuzia totală a vasului cu infarct, cu flux sangvin normal. Ultimul reprezintă scopul terapiei de reperfuzie, deoarece perfuzia completă a arterei coronare corelate cu infarctul determină rezultate mai bune în ceea ce privește limitarea dimensiunii infarctului, conservarea funcției VS și reducerea ratei de mortalitate pe termen scurt și pe termen lung. Metodele adiționale de evaluare angiografică a eficienței fibrinolizei includ numărarea cadrelor pe film necesare pentru colorarea fluxului de la originea arterei corelate cu infarctul până la un punct de reper în patul vascular distal (*numărul de cadre TIMI)* și determinarea frecvenței de intrare și de ieșire a colorantului de contrast din microvascularizația zonei de infarct miocardic (*gradul de perfuzie miocardică TIMI)*. Aceste metode au chiar o corelație mai strânsă cu rezultatele după STEMI decât cel mai frecvent utilizat sistem de evaluare a fluxului TIMI.

Terapia fibrinolitică poate reduce riscul relativ de deces intraspitalicesc cu până la 50% când este administrată în prima oră de la debutul simptomelor de STEMI și mare parte din acest beneficiu se menține timp de cel puțin 10 ani. Utilizată în mod adecvat, terapia fibrinolitică se pare că reduce dimensiunile infarctului, disfuncția VS și incidența complicațiilor severe, precum ruptură de sept interventricular, șoc cardiogen și aritmii ventriculare maligne. Deoarece miocardul poate fi salvat doar înainte de producerea leziunilor ireversibile, momentul realizării terapiei de reperfuzie, prin fibrinoliză sau prin cateterizare, este foarte important pentru obținerea beneficiului maxim. În timp ce limita superioară a intervalului de timp depinde de factori specifici fiecărui pacient, este clar că fiecare minut contează și că pacienții tratați în primele 1-3 ore de la debutul simptomelor au, în general, beneficii mai mari. Deși reducerea ratei de mortalitate este mai modestă, terapia aduce beneficii multor pacienți consultați la 3-6 ore de la debutul infarctului, iar anumite beneficii par a fi posibile până la 12 ore, în special dacă disconfortul toracic este persistent și segmentul ST rămâne supradenivelat. Comparativ cu PCI pentru STEMI (PCI primară), fibrinoliza este strategia de reperfuzie preferată în general pentru pacienții care se prezintă în prima oră de la debutul simptomelor, dacă există preocupări logistice privind transportul pacientului la un centru în care se realizează PCI (echipă medicală cu experiență și intervalul de timp „de la ușă la balon" < 2 ore) sau dacă se anticipează trecerea a cel puțin o oră între momentul în care ar fi putut fi începută fibrinoliza și momentul implementării PCI. Deși pacienții <75 de ani obțin o reducere relativă mai mare a ratei de mortalitate prin terapia fibrinolitică decât pacienții mai vârstnici, rata mai mare a mortalității *absolute* (15-25%) în cazul ultimilor conduce la reducerea similară în valoare absolută a mortalității la ambele grupe de vârstă.

tPA și alți activatori ai plasminogenului cu specificitate relativă pentru fibrină, rPA și TNK, sunt mult mai eficienți decât streptokinaza în restaurarea completă a perfuziei (fluxul coronarian cu scor TIMI 3) și toți au un mic avantaj în îmbunătățirea supraviețuirii. Schema terapeutică actuală recomandantă cu tPA constă într-un bolus de 15 mg, urmat de 50 mg intravenos în primele 30 de minute, apoi 35 mg în următoarele 60 de minute. Streptokinaza este administrată

în doză de 1,5 milioane de unități (MU) intravenos în decurs de o oră. rPA este administrată într-o schemă cu bolus dublu, constând într-un bolus de 10 MU, administrat în 2-3 minute, urmat de al doilea bolus de 10 MU, 30 de minute mai târziu. TNK este administrat ca bolus singular intravenos de 0,53 mg/kg în 10 s. În plus față de agenții fibrinolitici discutați anterior, reperfuzia farmacologică implică în mod tipic medicamente adjuvante antiplachetare și antitrombotice, discutate ulterior.

Schemele farmacologice alternative de reperfuzie combină un inhibitor glicoproteic IIa/IIIb cu o doză redusă de agent fibrinolitic. Comparativ cu agenții fibrinolitici care implică perfuzie prelungită (ex. tPA), aceste regimuri combinate de reperfuzie facilitează viteza și gradul fibrinolizei prin inhibarea agregării plachetare, slăbirea structurii trombului și facilitarea penetrării agentului fibrinolitic mai profund în acesta. Totuși, schemele combinate de reperfuzie au eficacitate similară comparativ cu fibrinoliticele în bolus și sunt asociate cu un risc crescut de sângerare, în special la pacienții >75 de ani. Ca urmare, nu se recomandă utilizarea uzuală. Inhibitorii glicoproteinei IIa/III b, administrați singular sau în combinație cu o doză redusă de agent fibrinolitic, ca parte dintr-o schemă de pregătire înaintea PCI imediate planificate (PCI facilitată), nu au demonstrat reducerea dimensiunii infarctului sau îmbunătățirea rezultatelor și, mai mult, sunt asociați cu creșterea sângerării. PCI facilitată este, prin urmare, o altă strategie nerecomandată pentru utilizare de rutină.

Strategia de reperfuzie integrată

Dovezile sugerează că PCI joacă un rol din ce în ce mai important în managementul STEMI. Abordările anterioare ale reperfuziei, divizate în farmacologică și prin cateterizare, au fost înlocuite în prezent cu o abordare integrată în vederea triajului și transferului pacienților cu STEMI, pentru a beneficia de PCI (**Fig. 33-5**).

CONTRAINDICAȚII ȘI COMPLICAȚII

Contraindicațiile clare ale utilizării agenților fibrinolitici includ antecedente de hemoragie cerebrovasculară oricând, accident vascular cerebral nehemoragic sau orice alt eveniment cerebrovascular în ultimul an, hipertensiune arterială importantă (TAS determinată corect >18 mmHg și/sau TAD >110 mm Hg) în orice moment din cursul fazei acute a bolii, suspiciune de disecție de aortă și hemoragie internă activă (cu excepția menstruației). Deși vârsta înaintată este asociată cu creșterea complicațiilor hemoragice, beneficiul terapiei la vârstnici pare să justifice folosirea acesteia, dacă nu există contraindicații și volumul miocardului aflat în pericol pare substanțial.

Contraindicațiile relative ale terapiei fibrinolitice, care necesită evaluarea raportul risc: beneficiu, includ folosirea curentă de anticoagulante (INR ≥2), o procedură invazivă sau chirurgicală recentă (<2 săptămâni) sau resuscitare cardiopulmonară prelungită (>10 minute), diateză hemoragică cunoscută, sarcină, afecțiune oftalmologică hemoragică (ex. retinopatie diabetică hemoragică), ulcer peptic activ și antecedente de hipertensiune severă, în prezent controlată adecvat. Din cauza riscului de reacție alergică, pacienții nu trebuie să primească streptokinază, dacă acest agent le-a fost administrat anterior, în intervalul 5 zile – 2 ani.

Reacțiile alergice la streptokinază apar la 2% din pacienții care o primesc. În timp ce la 4-10% din pacienții tratați cu acest agent apare hipotensiune arterială ușoară, hipotensiunea semnificativă apare, deși rareori, în asociere cu reacții alergice severe.

Hemoragia este cea mai frecventă și potențial cea mai severă complicație. Deoarece episoadele de sângerare care necesită transfuzie sunt mai frecvente când pacienții suportă proceduri invazive, intervențiile venoase și arteriale nenecesare trebuie evitate la pacienții care primesc agenți fibrinolitici. Accidentul vascular hemoragic reprezintă cea mai gravă complicație și apare la 0,5-0,9% din pacienții tratați cu acești agenți. Frecvența crește cu vârsta, rata hemoragiei intracraniene la pacienții >70 de ani fiind de aproximativ două ori mai mare decât la cei <65 de ani. Studiile ample au sugerat că rata hemoragiei intracraniene este ușor mai mare la pacienții tratați cu tPA sau rPA decât la cei care au primit streptokinază.

Cateterizarea cardiacă și angiografia coronariană trebuie realizate după terapia fibrinolitică dacă există dovadă de (1) eșec al reperfuziei (durere toracică persistentă și supradenivelarea segmentului ST >90 min), caz în care trebuie luată în considerare o PCI *de salvare*, sau (2) reocluzia arterei coronare (reapariția supradenivelării segmentului ST și/sau durere toracică recurentă) sau ischemie recurentă (cum ar fi angina recurentă în evoluția precoce în spital sau un test de stres pozitiv la efort înainte de externare), în care trebuie luată în considerare o PCI *de urgență*. Beneficiile potențiale ale angiografiei de rutină și ale PCI *elective* la pacienții asimptomatici care urmează după administrarea terapiei fibrinolitice sunt controversate, dar o asemenea abordare se poate dovedi utilă, date fiind numeroasele progrese tehnologice apărute în laboratoarele de cateterism și numărul crescut al specialiștilor intervenționiști pregătiți. Intervenția de bypass coronarian trebuie rezervată pentru pacienții a căror anatomie coronariană contraindică PCI, dar la care revascularizarea pare a fi recomandată din cauza miocardului extins aflat în pericol sau a ischemiei recurente.

FAZA DE MANAGEMENT INTRASPITALICESC

UNITĂȚILE CORONARIENE

Aceste unități sunt echipate de obicei cu un sistem care permite monitorizarea continuă a ritmului cardiac al fiecărui pacient și monitorizarea hemodinamică a anumitor

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

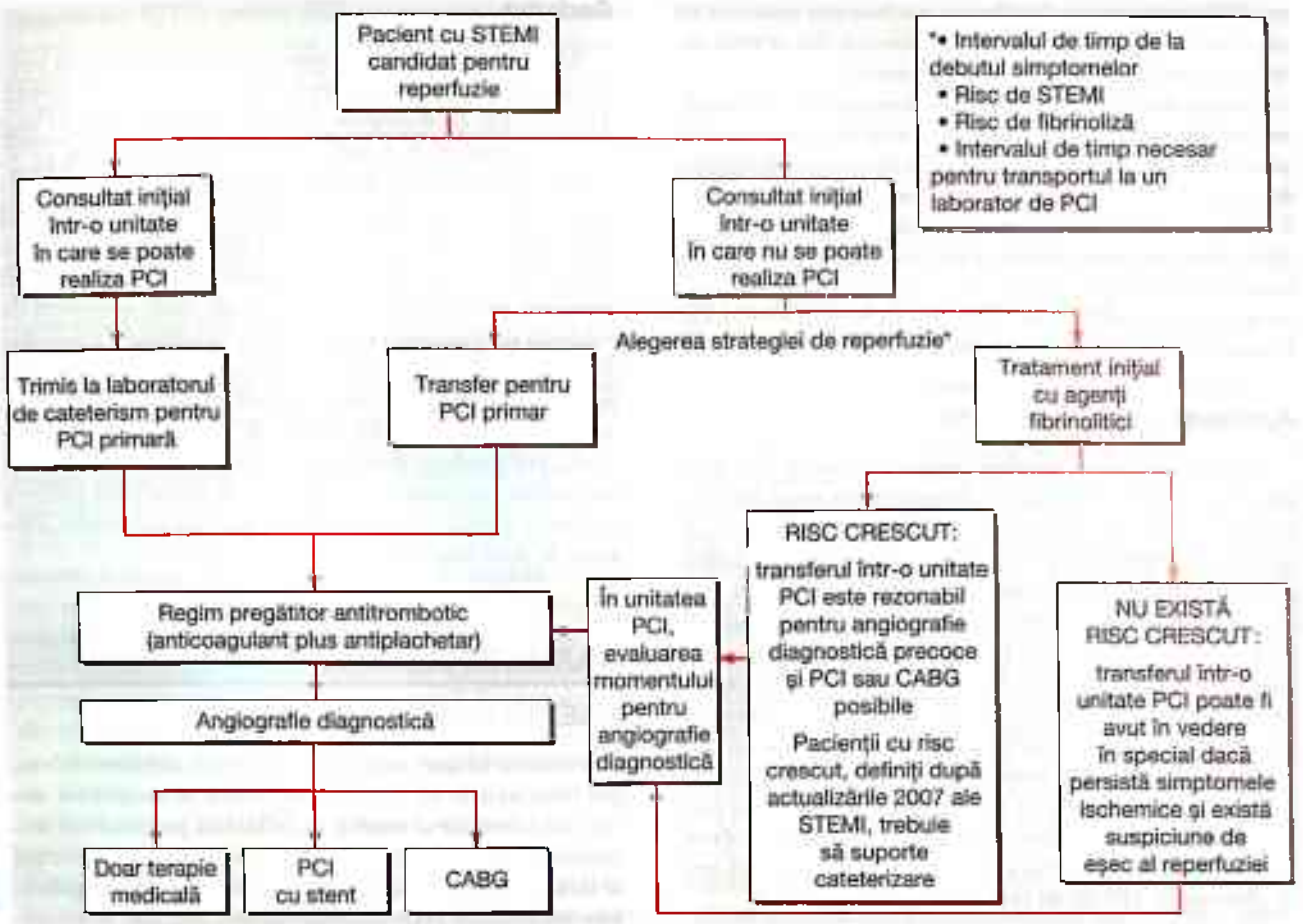


FIGURA 33-5

Fiecare comunitate și fiecare instituție din comunitatea respectivă trebuie să aibă un plan agreat despre modul în care pacienții cu STEMI sunt tratați, ce include spitalele care trebuie să primească pacienții cu STEMI de la SMU capabile să stabilească un diagnostic prin ECG, managementul la spitalul inițial de primire și criteriile scrise și înțelegerile pentru transferul rapid al pacienților din unitățile fără capacitatea de a realiza PCI. Pacienții consultați inițial într-o unitate ce are capacitatea de a realiza PCI (partea stângă a diagramei) trebuie trimiși rapid către laboratorul de cateterism cardiac cu intenția realizării PCI primare. Pacienții consultați inițial într-o unitate fără capacitate de realizare a PCI (partea dreaptă a diagramei) trebuie evaluați rapid pentru terapia optimă de reperfuzie (vezi caseta din colțul drept pentru criteriile de evaluare). Aceasta poate include transferul pentru PCI primară sau tratament inițial cu fibrinolitice. După administrarea de fibrinolitice, managementul este dictat de riscul general al pacientului de deces/complicații severe ale STEMI și de prezența sau absența simptomelor de ischemie recurentă sau insuficiență ventriculară stângă (vezi cele două casete în partea dreaptă-jos a diagramei). (Adaptat după Kushner FG et al: 2009 focused update of the ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-elevation Myocardial Infarction [updating the 2004 guidelinee and 2007 focused update]: a report of the American Colege of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 120:2271, 2009).

pacienți. De asemenea, sunt disponibile defibrilatoare, aparate de ventilație, pacemakere transtoracice neinvazive și facilități de introducere a cateterelor de reglare a ritmului și a cateterelor cu balon direcționate de flux. La fel de importantă este organizarea unei echipe de asistenți medicali foarte bine pregătiți, capabili să recunoască aritmiile, să ajusteze dozajul medicamentelor antiaritmice, vasoactive și anticoagulante, să efectueze resuscitare cardiacă, inclusiv cu administrare de electroșocuri, la nevoie.

Pacienții trebuie internați într-o unitate coronariană în stadiul incipient al afecțiunii lor, când este de așteptat să aibă beneficii în urma îngrijirilor complexe și costisitoare oferite. Disponibilitatea monitorizării electrocardiografice și a personalului instruit în afara unității coronariene a făcut

posibilă internarea pacienților cu risc mai mic (ex. cei care nu sunt compromiși hemodinamic sau cei fără aritmie activă) în „unități de îngrijire intermediară".

Durata internării în unitatea coronariană este dictată de necesitatea continuă de terapie intensivă. Dacă simptomele sunt controlate cu terapie orală, pacienții trebuie transferați în afara unității respective. De asemenea, pacienții cu STEMI confirmat, dar care sunt considerați cu risc mic (fără infarct în antecedente și fără disconfort toracic persistent, insuficiență cardiacă congestivă [ICC], hipotensiune sau aritmii cardiace) pot fi transferați în siguranță în afara unității coronariene în 24 de ore.

Activitatea fizică

Factorii care cresc travaliul cardiac în primele ore de la infarct pot conduce la mărirea dimensiunilor zonei infarctizate. Prin urmare, pacienții cu STEMI trebuie ținuți în repaus la pat în primele 12 ore. Totuși, în absența complicațiilor, ei trebuie încurajați, sub supraveghere, să reia poziția verticală prin suspendarea picioarelor la marginea patului și poziționarea pe un scaun în primele 24 de ore. Această practică este benefică din punct de vedere fiziologic și, de obicei, conduce la reducerea presiunii capilare pulmonare blocate. În absența hipotensiunii arteriale și a altor complicații, din a doua sau a treia zi, în mod normal, pacienții se deplasează prin cameră din ce în ce mai mult și mai des, și pot face duș sau se pot spăla la chiuvetă. Din ziua a treia după infarct, pacienții trebuie să-și crească progresiv distanța parcursă spre un obiectiv de 185 m, de cel puțin 3 ori pe zi.

Dieta

Din cauza riscului de emeză și aspirație, curând după STEMI, pacienții nu trebuie să primească nimic sau doar lichide, oral, în primele 4-12 ore. Dieta tipică din unitățile coronariene trebuie să ofere <30% din totalul caloriilor în grăsimi și să aibă un conținut de colesterol ≤300 mg/zi. Carbohidrații complecși trebuie să reprezinte 50-55% din totalul caloriilor. Porțiile nu trebuie să fie neobișnuit de mari, iar meniul trebuie să fie bogat în alimente cu conținut ridicat de potasiu, magneziu și fibre, dar scăzut în sodiu. Diabetul zaharat și hipertrigliceridemia sunt gestionate prin restricția dulciurilor concentrate în dietă.

Tranzitul intestinal

Repausul la pat și efectul narcoticelor utilizate pentru ameliorarea durerii conduc de obicei la constipație. Se recomandă folosirea unui vas de toaletă mobil în loc de ploscă, o dietă cu volum mare și administrarea uzuală a unui laxativ, precum dioctil sulfosuccinatul de sodiu (200 mg/zi). Dacă pacientul rămâne constipat în ciuda acestor măsuri, poate fi prescris un laxativ mai puternic. Contrar credințelor din trecut, efectuarea unui tușeu rectal blând este sigură la pacienții cu STEMI.

Sedarea

Mulți pacienți solicită sedare în timpul spitalizării pentru a suporta mai liniștiți perioada de inactivitate forțată. Tratamentul cu diazepam (5 mg), oxazepam (15-30 mg) sau lorazepam (0,5-2 mg), administrate de 3-4 ori pe zi, este de obicei eficient. O doză adițională din oricare medicament menționat anterior poate fi administrată în timpul nopții, pentru a asigura somnul adecvat. Este deosebit de important să se acorde atenție acestei probleme în timpul primelor zile în unitatea coronariană, unde atmosfera de vigilență permanentă poate interfera cu somnul pacientului. Totuși, sedarea nu este un substituent al mediului liniștitor, silențios. Multe medicamente folosite în unitatea coronariană, precum atropina, blocantele de receptori H_2 și narcoticele, pot produce delir, în special la vârstnici. Acest efect nu trebuie confundat cu agitația și se recomandă trecerea în revistă a medicației pacientului înaintea prescrierii arbitrare de doze suplimentare de anxiolitice.

FARMACOTERAPIA

AGENȚII ANTITROMBOTICI

Folosirea terapiei antiplachetare și anticoagulante în timpul fazei inițiale de STEMI este bazată pe numeroase dovezi de laborator și clinice că tromboza joacă un rol important în patogeneza acestei afecțiuni. Obiectivul principal al tratamentului cu agenți antiplachetari și anticoagulanți este menținerea permeabilității arterei afectate, în asociere cu strategiile de reperfuzie. Un obiectiv secundar este reducerea riscului de tromboză a pacientului și, astfel, a probabilității formării unui tromb mural sau a trombozei venoase profunde, oricare putând conduce la embolie pulmonară. Măsura în care terapia antiplachetară și anticoagulantă realizează aceste obiective determină parțial eficiența reducerii riscului de mortalitate prin STEMI.

Așa cum s-a menționat anterior (vezi „Managementul în departamentul de urgență"), aspirina este agentul antiplachetar standard pentru pacienții cu STEMI. Cea mai convingătoare dovadă a beneficiilor terapiei antiplachetare (în special cu aspirină) în STEMI este oferită de o metaanaliză amplă realizată de Antiplatelet Trialists Collaboration. Datele adunate de la aproximativ 20 000 de pacienți cu IM înrolați în 15 studii clinice randomizate au indicat o reducere relativă cu 27% a ratei de mortalitate, de la 14,2% la subiecții de control la 10,4% la pacienții care au primit agenți antiplachetari.

Inhibitorii receptorilor P2Y12 pentru ADP previn activarea și agregarea plachetară. Asocierea inhibitorului P2Y12 clopidogrel la tratamentul de fond cu aspirină, la pacienții cu STEMI, reduce riscul de evenimente clinice (deces, reinfarct, accident vascular cerebral) și, la pacienții care primesc terapie fibrinolitică, s-a dovedit a preveni reocluzia arterei cu infarct reperfuzate. Noii antagoniști ai

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

receptorilor P2Y12 pentru ADP, precum prasugrel și ticagrelor, sunt mult mai eficienți decât clopidogrel în prevenirea complicațiilor ischemice la pacienții cu STEMI care efectuează PCI, dar se asociază cu un risc crescut de sângerare. Inhibitorii receptorului glicoproteic IIb/IIIa par utili pentru prevenirea complicațiilor trombotice la pacienții cu STEMI tratați prin PCI.

Agentul anticoagulant standard folosit în practica clinică este heparina nefracționată (HNF). Datele disponibile sugerează că asocierea HNF la un regim cu aspirină și un agent trombolitic fără specificitate pentru fibrină, cum ar fi streptokinaza, conduce la un beneficiu suplimentar privind mortalitatea (aproximativ 5 vieți salvate la 1000 de pacienți tratați). Se pare că administrarea imediată a HNF intravenoase, suplimentar la o schemă cu aspirină și agenți fibrinolitici relativ specifici pentru fibrină (tPA, rPA sau TNK), contribuie la menținerea permeabilității arterei în legătură cu infarctul. Efectul este obținut cu prețul unei mici creșteri a riscului de sângerare. Doza recomandată a HNF este un bolus inițial de 60 U/kg (maximum 4000 U), urmat de o infuzie de 12 U/kg pe oră (maximum 1000 U/oră). În timpul terapiei de menținere, timpul de tromboplastină parțial activată trebuie să fie de 1,5-2 ori mai mare decât valoarea de control.

Alternativele la HNF pentru anticoagulare la pacienții cu STEMI sunt preparatele de heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), o versiune sintetică a secvenței pentazaharide critice (fondaparinux) și antitrombina directă bivalirudina. Avantajele HGMM includ biodisponibilitatea mare care permite administrarea subcutanată, anticoagulare susținută, fără să necesite monitorizare, și activitate mai mare a raportului antiXa:IIa. Comparativ cu HNF, la pacienții cu STEMI tratați prin fibrinoliză, s-a dovedit că enoxaparina reduce semnificativ obiectivele compuse: rata de deces/reinfarct nefatal și rata deces/reinfarct nefatal/necesitate de revascularizare urgentă. Tratamentul cu enoxaparină este asociat cu rate mai mari de sângerare gravă, dar beneficiul clinic net – un obiectiv compus care combină eficacitatea și siguranța tratamentului – favorizează puternic enoxaparina comparativ cu HNF. Interpretarea datelor despre fondaparinux sunt dificile, din cauza naturii complexe a evaluării centrale a studiilor clinice în STEMI (OASIS-6). Fondaparinux pare superior placebo la pacienții cu STEMI care nu primesc terapie de reperfuzie, dar eficacitatea și siguranța relative comparativ cu HNF sunt mai puțin certe. Din cauza riscului de tromboză a cateterului, fondaparinux nu trebuie utilizat singur în timpul angiografiei coronariene și a PCI, ci combinat cu alt anticoagulant cu activitate antritrombinică, precum HNF sau bivalirudina. Studiile contemporane ale bivalirudinei au folosit un design deschis (*open-label*) pentru evaluarea eficacității și siguranței, comparativ cu HNF, plus un inhibitor al glicoproteinei IIb/IIIa. Bivalirudina a fost asociată cu o rată mai mică de sângerare, exprimată prin reducerea hematoamelor la locul de acces vascular ≥5 cm sau a administrării transfuziilor sangvine.

Pacienții cu localizare anterioară a infarctului, disfuncție severă VS, insuficiență cardiacă, antecedente de embolie, dovezi de tromb mural la ecocardiografia bidimensională, fibrilație arterială prezintă risc crescut de tromboembolism pulmonar sau sistemic. Asemenea indivizi trebuie să primească dozele terapeutice complete de tratament anticoagulant (HGMM sau HNF) în timpul spitalizării, urmate de cel puțin 3 luni de terapie cu warfarină.

BLOCANTELE RECEPTORILOR BETA-ADRENERGICI

Beneficiile beta-blocantelor la pacienții cu STEMI pot fi împărțite în: imediate (care apar după administrarea acută a medicamentului) și tardive (care acționează pe termen lung, când medicamentul este administrat pentru prevenție secundară, după un infarct miocardic). Beta-blocantele administrate intravenos în faza acută îmbunătățesc relația dintre necesarul și aportul de miocardic de O_2, scad durerea, reduc dimensiunile zonei de infarct și diminuează incidența aritmiilor ventriculare severe. La pacienții tratați cu fibrinoliză la scurt timp după debutul durerii toracice, administrarea de beta-blocante nu a dus la reducerea suplimentară a ratei mortalității, dar reduce ischemia recurentă și reinfarctul.

Totuși, terapia beta-blocantă după STEMI este utilă multor pacienți (inclusiv celor tratați cu inhibitori de enzime de conversie a angiotensinei – IECA), cu excepția celor la care este contraindicată (insuficiență cardiacă sau disfuncție VS severă, bloc cardiac, hipertensiune ortostatică sau antecedente de astm bronșic) și probabil a celor la care prognosticul excelent pe termen lung (definit ca rată de mortalitate estimată de <1% anual, vârstă <55 ani, fără antecedente de IM, funcție ventriculară normală, fără ectopii ventriculare complexe, fără angină pectorală) diminuează puternic orice potențial beneficiu.

INHIBIȚIA SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) reduc rata mortalității după STEMI și beneficiile adiționale celor oferite de tratamentul cu aspirină și beta-blocante. Beneficiul maxim este observat la pacienții cu risc mare (vârstnici sau cu infarct anterior, infarct în antecedente și/sau disfuncție globală a VS), dar dovezile sugerează că un beneficiu pe termen scurt apare când IECA sunt prescriși neselectiv tuturor pacienților cu STEMI stabili hemodinamic (TAS > 100 mmHg). Mecanismul de acțiune implică reducerea remodelării ventriculare după infarct (vezi „Disfuncția ventriculară", mai jos) cu o reducere consecutivă a riscului de ICC. De asemenea, la pacienții tratați cronic cu IECA după infarct, rata de infarctizare recurentă poate fi mai mică.

Înainte de externare, funcția VS trebuie evaluată imagistic. Tratamentul cu IECA trebuie continuat pe termen

nedefinit la pacienții cu ICC manifestă clinic, la cei la care evaluarea imagistică indică o reducere globală a funcției VS sau o anomalie regională mare de motilitate a peretelui ventricular ori la cei hipertensivi.

Blocantele receptorilor de angiotensină (BRA) trebuie administrate pacienților cu STEMI care nu tolerează IECA și care prezintă semne clinice sau radiologice de insuficiență cardiacă. Blocada aldosteronică pe termen lung trebuie prescrisă la pacienții cu STEMI fără disfuncție renală semnificativă (creatinină ≥2,5 mg/dL la bărbați și ≥2 mg/dL la femei) sau hiperkalemie (potasiu ≥5 mEq/L) care primesc deja doze terapeutice de IECA, au FEVS ≤40% și fie insuficiență cardiacă simptomatică, fie diabet zaharat. S-a dovedit că regimul cu mai multe medicamente ce inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron reduce mortalitatea cardiovasculară dată de insuficiența cardiacă și de moartea cardiacă subită după STEMI, dar nu a fost la fel de riguros cercetat precum IECA la pacienții cu STEMI.

ALȚI AGENȚI

Datorită efectelor sale favorabile asupra ischemiei și remodelării ventriculare (vezi mai jos), mulți specialiști utilizează în mod obișnuit *nitroglicerina intravenos* (5-10 μg/min doză inițială, până la 200 μg/min în funcție de stabilitatea hemodinamică) în primele 24-48 de ore de la debutul infarctului. Totuși, beneficiile utilizării frecvente a nitroglicerinei *i.v.* sunt mai puține în prezent, când blocantele beta-adreceptorilor și IECA sunt prescrișI uzual la pacienții cu STEMI.

Rezultatele multiplelor studii privind diferiții antagoniști de calciu nu au stabilit rolul acestor agenți în tratamentul majorității pacienților cu STEMI. Ca urmare, nu poate fi recomandată folosirea uzuală a antagoniștilor de calciu. S-a dovedit că un control strict al glicemiei la pacienții diabetici cu STEMI reduce rata de mortalitate. Magneziul seric trebuie dozat la toți pacienții la internare, iar eventualele deficite trebuie corectate, pentru reducerea riscului de aritmii.

COMPLICAȚIILE ȘI TRATAMENTUL ACESTORA

DISFUNCȚIA VENTRICULARĂ

După STEMI, ventriculul stâng suferă o serie de modificări de formă, dimensiuni și grosime, atât în zona cu infarct, cât și în cele neafectate. Acest proces este denumit *remodelare ventriculară* și, în general, precede dezvoltarea ICC evidente clinic cu luni sau ani după infarct. Curând după STEMI, ventriculul stâng începe să se dilate. În perioada acută, acest proces este cauzat de expansiunea infarctizării, adică alunecarea fasciculelor musculare, lezarea celulelor miocardice normale și pierderea de țesut în zona necrozată, consecința fiind subțierea și elongarea disproporționate ale zonei de infarct. Ulterior, se produce și alungirea segmentelor neafectate direct de infarct. Mărirea globală a cavității ventriculare este corelată cu dimensiunile și localizarea infarctului, dilatarea fiind mai mare după infarctul de perete anterior și apical al ventriculului stâng, ce determină afectare hemodinamică mai marcată, insuficiență cardiacă mai frecventă și prognostic mai slab. Dilatarea progresivă și consecințele sale clinice pot fi ameliorate prin terapie cu IECA și alte vasodilatatoare (ex. nitrați). La pacienții cu fracție de ejecție <40%, indiferent de prezența sau absența insuficienței cardiace, trebuie prescris tratament cu IECA sau BRA (vezi „Inhibiția sistemului renină-angiotensină-aldosteron").

EVALUAREA HEMODINAMICĂ

Insuficiența de pompă este în prezent cauza principală de deces intraspitalicesc prin STEMI. Extensia infarctului se corelează bine cu gradul insuficienței de pompă și cu mortalitatea, atât precoce (în 10 zile de la infarct), cât și tardiv. Cele mai frecvente semne clinice sunt ralurile pulmonare și prezența sunetelor de galop S_3 și S_4. Congestia pulmonară este, de asemenea, frecvent observată pe radiografiile toracice. Creșterea presiunii de umplere a VS și a presiunii arteriale pulmonare sunt constatări hemodinamice caracteristice, dar acestea pot fi consecința reducerii complianței ventriculare (insuficiență diastolică) și/sau a reducerii volumului sistolic, cu dilatație cardiacă secundară (insuficiență sistolică).

O clasificare originală propusă de Killip împarte pacienții în patru grupuri: clasa I, fără semne de congestie pulmonară sau venoasă, clasa a II-a, insuficiență cardiacă moderată, evidențiată de raluri la bazele pulmonare, galop S_3, tahipnee sau semne de insuficiență de cord drept, inclusiv congestie venoasă și hepatică, clasa a III-a, insuficiență cardiacă severă, edem pulmonar și clasa a IV-a, șoc cu TAS <90 mmHg și dovezi de vasoconstricție periferică, cianoză periferică, confuzie mentală și oligurie. În 1967, când a fost stabilită clasificarea, rata de mortalitate intraspitalicească estimată a pacienților din aceste clase era: clasa I – 0-5%, clasa a II-a – 10-20%, clasa a III-a – 35-45% și clasa a IV-a – 85-95%. Odată cu progresele terapeutice, rata de mortalitate în fiecare clasă a scăzut, probabil cu peste 33-50%.

Dovada hemodinamică de disfuncție globală de VS apare când contractilitatea este sever afectată, la 20-25% din ventriculul stâng. Infarctizarea a ≥ 40% din ventriculul stâng conduce de obicei la șoc cardiogen (Cap. 30). Montarea unui cateter cu balon (Swan-Ganz) în artera pulmonară permite monitorizarea presiunii de umplere a VS; această tehnică este utilă la pacienții cu hipotensiune și/sau semne clinice de ICC. De asemenea, debitul cardiac poate fi determinat cu ajutorul cateterului introdus în artera pulmonară. Monitorizând suplimentar presiunea intraarterială, poate fi calculată rezistența sistemului vascular, ca ghidaj pentru ajustarea terapiei vasopresoare și vasodilatatoare. Anumiți pacienți cu STEMI au presiune de umplere a VS

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

mult crescută (>22 mmHg), index cardiac normal (2,6-3,6 L/min/m^2), în timp ce alții au presiune de umplere relativ mică (<15 mmHg) și index cardiac redus. Cei din prima categorie beneficiază de obicei de diuretice, în timp ce ultimii pot răspunde la tratamentul de expansiune volemică.

HIPOVOLEMIA

Aceasta este o afecțiune ușor de corectat care poate contribui la hipotensiune și la colapsul vascular asociat cu STEMI la anumiți pacienți. Poate fi secundară utilizării anterioare de diuretice, aportului redus de lichide în stadiile inițiale ale bolii și/sau vomei induse de durere sau medicamente. Ca urmare, hipovolemia trebuie identificată și corectată la pacienții cu STEMI și hipotensiune înainte de inițierea unor forme terapeutice mai agresive. Presiunea centrală venoasă reflectă mai degrabă presiunea de umplere a VD decât pe cea a VS și este un indicator inadecvat pentru ajustarea volemiei, deoarece funcția VS este aproape întotdeauna afectată mai mult decât funcția VD la pacienții cu STEMI. Valoarea optimă pentru presiunea de umplere a VS sau presiunea arterială pulmonară blocată poate varia considerabil de la un pacient la altul. Valoarea ideală pentru fiecare pacient (în general aproximativ 20 mmHg) este atinsă prin administrarea prudentă de lichide în timpul monitorizării atente a oxigenării și debitului cardiac. În final, debitul cardiac atinge un nivel de platou și creșterile ulterioare ale presiunii de umplere VS conduc doar la agravarea simptomelor de congestie și scăderea oxigenării sistemice, fără creșterea presiunii arteriale.

TRATAMENT **Insuficiența cardiacă congestivă**

Managementul ICC asociate cu STEMI este similar cu cel pentru insuficiență cardiacă acută secundară altor tipuri de boală cardiacă (evitarea hipoxemiei, diureză, reducerea postsarcinii, suport inotrop), cu excepția faptului că beneficiile administrării digitalicelor la pacienții cu STEMI nu sunt impresionante. În schimb, agenții diuretici sunt extrem de eficienți, diminuând congestia pulmonară asociată cu insuficiența cardiacă sistolică și/sau diastolică. După administrarea intravenoasă a furosemidului sau a altor diuretice de ansă, presiunea de umplere scade și ortopneea și dispneea se ameliorează. Aceste medicamente trebuie utilizate totuși cu atenție, având în vedere că pot provoca o diureză masivă cu scăderea asociată a volumului plasmatic, debitului cardiac, tensiunii arteriale sistemice și, deci, a perfuziei coronariene. Nitrații, în diverse forme de prezentare, pot fi folosiți pentru scăderea presarcinii și simptomelor congestive. Izosorbid dinitratul oral, unguentul cu nitroglicerină topic sau nitroglicerina *i.v.* au avantajul, față de diuretice, de a scădea presarcina prin venodilatație fără reducerea volumului plasmatic total. În plus, nitrații pot ameliora complianța ventriculară în prezența ischemiei, deoarece ischemia determină creșterea presiunii de umplere a VS. Vasodilatatorarele trebuie utilizate cu atenție, pentru prevenirea hipotensiunii severe. După cum s-a menționat anterior, IECA sunt o clasă ideală de medicamente pentru tratamentul disfuncției ventriculare după STEMI, în special pe termen lung (vezi mai sus „Inhibiția sistemului renină-angiotensină-aldosteron").

ȘOCUL CARDIOGEN

Reperfuzia rapidă, eforturile de reducere a dimensiunilor zonei de infarct și tratamentul ischemiei persistente și al altor complicații ale IM se pare că au redus incidența șocului cardiogen de la 20% la aproximativ 7%. Doar 10% din pacienții cu această afecțiune se prezintă cu ea la internare, în timp ce 90% o dezvoltă în cursul spitalizării. Tipic, pacienții care fac șoc cardiogen au boală coronariană multivasculară severă, cu semne de necroză parcelară care se extinde în exteriorul zonei inițiale de infarct. Evaluarea și managementul șocului cardiogen și ale insuficienței severe de pompă după STEMI sunt discutate în detaliu în Cap. 30.

INFARCTUL VENTRICULAR DREPT

Aproximativ o treime din pacienții cu infarct inferior au cel puțin un grad minor de necroză a VD. Uneori, pacienții cu infarct inferoposterior de VS prezintă infarct extensiv de VD, iar rareori pacienții se prezintă cu infarct limitat predominant la VD. Infarctul de VD semnificativ clinic determină semne de insuficiență a VD severă (distensie venoasă jugulară, semnul Kussmaul, hepatomegalie) cu sau fără hipotensiune arterială. Supradenivelările segmentului ST în derivațiile ECG precordiale drepte, în special în derivația V_4D, sunt frecvent prezente în primele 24 de ore la pacienții cu infarct VD. Ecocardiografia bidimensională este utilă pentru determinarea gradului de disfuncție VD. Cateterizarea cordului drept evidențiază deseori un tipar hemodinamic distinctiv asemănător cu cel din pericardita constrictivă (undă „y" atrială abruptă descendentă și o incizură diastolică precoce și platou pe traseul undelor VD). Terapia constă în expansiunea volemică pentru a menține presarcina VD adecvată și eforturi de ameliorare a performanței VS, ce conduce la reducerea presiunii capilare pulmonare blocate și a presiunii arteriale pulmonare.

ARITMIILE

Incidența aritmiilor după STEMI este mai mare la pacienții consultați imediat după debutul simptomelor. Mecanismele responsabile pentru aritmiile asociate cu infarctul includ dezechilibrul sistemului nervos autonom, tulburări electrolitice, ischemie și conducere lentă prin zonele

de miocard ischemic. Aritmiile pot fi tratate de obicei cu succes dacă, în momentul apariției, sunt disponibile personalul instruit și echipamentul adecvat. Deoarece majoritatea deceselor prin aritmii se produc în timpul primelor ore după infarct, eficacitatea tratamentului se corelează direct cu viteza cu care pacienții ajung sub supraveghere medicală. Managementul prompt al aritmiilor constituie un progres semnificativ în tratamentul STEMI.

Extrasistolele ventriculare

Rareori, la aproape toți pacienții cu STEMI apar depolarizări ventriculare premature sporadice, care nu necesită terapie. În timp ce, în trecut, extrasistolele ventriculare frecvente, multifocale sau protodiastolice (așa-numitele aritmii de avertizare) erau tratate în mod curent cu medicamente antiaritmice pentru reducerea riscului dezvoltării tahicardiei ventriculare și fibrilației ventriculare, terapia farmacologică este în prezent rezervată pacienților cu aritmii ventriculare susținute. Terapia antiaritmică profilactică (fie lidocaină intravenos precoce, fie agenți orali mai tardiv) este contraindicată pentru extrasistolele ventriculare în absența tahiaritmiilor ventriculare manifeste clinic, dat fiind că terapia poate chiar crește rata de mortalitate. Agenții blocanți ai beta-adrenoceptorilor sunt eficienți în stoparea activității ventriculare ectopice la pacienții cu STEMI și în prevenirea fibrilației ventriculare. Așa cum s-a descris anterior, aceștia trebuie folosiți de obicei la pacienții fără contraindicații. În plus, hipokalemia și hipomagnezemia sunt factori de risc pentru fibrilația ventriculară la pacienții cu STEMI; pentru reducerea riscului, concentrațiile serice ale potasiului trebuie ajustate la aproximativ 4,5 mmol/L și ale magneziului la aproximativ 2 mmol/L.

Tahicardia și fibrilația ventriculare

În primele 24 de ore după STEMI, tahicardia și fibrilația ventriculare pot apărea fără aritmii de avertizare anterioare. Incidența fibrilației ventriculare poate fi redusă prin administrarea profilactică a lidocainei intravenos. Totuși, folosirea profilactică a lidocainei nu a dovedit reducerea generală a mortalității în STEMI. De fapt, pe lângă riscul de complicații noncardiace, lidocaina poate predispune la risc excesiv de bradicardie și asistolă. Din aceste motive, și odată cu tratamentul mai precoce al ischemiei active, cu folosirea mai frecventă a agenților beta-blocantelor și cu succesul aproape universal al cardioversiei electrice sau al defibrilării, terapia medicamentoasă profilactică antiaritmică uzuală *nu mai este recomandată*.

Tahicardia ventriculară susținută, bine tolerată hemodinamic, trebuie tratată după o schemă cu amiodaronă *i.v.* (bolus de 150 mg în 10 minute, urmată de perfuzie cu 1 mg/min timp de 6 ore și apoi 0,5 mg/min) sau procainamidă (bolus de 15 mg/kg în timp de 20-30 min; apoi perfuzie cu 1-4 mg/min); dacă nu se oprește prompt, trebuie folosită electroversia. Se administrează imediat o descărcare nesincronizată de 200-300 J (undă monofazică; aproximativ 50% din această energie cu undă bifazică) la pacienții cu fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară ce determină deteriorare hemodinamică. Tahicardia sau fibrilația ventriculară refractară la electroșoc poate răspunde după administrarea de epinefrină (1 mg *i.v.* sau 10 mL de soluție 1:10 000 intracardiac) sau amiodaronă (bolus 75-150 mg).

Aritmiile ventriculare, inclusiv forma neobișnuită de tahicardie ventriculară cunoscută ca torsada vârfurilor, pot apărea la pacienții cu STEMI ca o consecință a altor afecțiuni asociate (precum hipoxie, hipokalemie sau alte perturbări electrolitice) sau a efectelor toxice ale unui medicament administrat (cum ar fi digoxina sau chinidina). Aceste cauze secundare trebuie întotdeauna avute în vedere.

Deși rata mortalității intraspitalicești este crescută, supraviețuirea pe termen lung este excelentă la pacienții care supraviețuiesc externării după fibrilația ventriculară *primară* (fibrilația ventriculară apărută ca răspuns primar la ischemia acută în primele 48 de ore și neasociată cu factori predispozanți, precum ICC, șoc, bloc de ramură sau anevrism ventricular). Această situație contrastează puternic cu prognosticul rezervat al pacienților care dezvoltă fibrilație *secundară* insuficienței severe de pompă cardiacă. La pacienții care dezvoltă tahicardie ventriculară sau fibrilație ventriculară tardiv în cursul spitalizării (după primele 48 de ore), sunt crescute și rata de mortalitate intraspitalicească, și cea pe termen lung. Asemenea pacienți trebuie luați în considerare pentru studiul electrofiziologic și implantarea unui cardioverter/defibrilator (ICD). O problemă mult mai dificilă este prevenirea morții cardiace subite prin fibrilație ventriculară tardivă după STEMI, la pacienții care nu au prezentat tahicardie ventriculară în timpul spitalizării inițiale. Un algoritm pentru selectarea pacienților la care se justifică implantarea profilactică a unui ICD este ilustrat în **Fig 33-6.**

Ritmul idioventricular accelerat

Ritmul idioventricular accelerat (RIVA, „tahicardie ventriculară lentă"), un ritm ventricular cu frecvență de 60-100 bpm, apare deseori tranzitoriu în cursul terapiei fibrinolitice în timpul reperfuziei. În majoritatea cazurilor, RIVA, apărut fie în asociere cu terapia fibrinolitică, fie spontan, este benign și nu prevestește dezvoltarea tahicardiei ventriculare clasice. Cele mai multe episoade de RIVA nu necesită tratament dacă pacientul este monitorizat atent, deoarece degenerarea într-o aritmie mai severă este rară.

Aritmiile supraventriculare

Tahicardia sinusală este cea mai frecventă aritmie supraventriculară. Dacă apare secundar unei alte cauze (precum anemia, febra, insuficiența cardiacă sau tulburările metabolice), întâi trebuie tratată afecțiunea primară. Totuși, dacă pare să fie cauzată de hiperstimulare simpatică (în cadrul stării hiperdinamice), este indicat tratamentul cu beta-blocante. Alte aritmii frecvente din acest grup sunt flutterul atrial și fibrilația atrială, adeseori secundare insuficienței de VS. De obicei, digoxina este tratamentul

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

de electie pentru aritmiile supraventriculare asociate cu insuficientă cardiacă. Dacă insuficienta cardiacă este absentă, beta-blocantele, verapamilul sau diltiazemul sunt alternative adecvate pentru controlul frecventei ventriculare, ele fiind utile și în controlul ischemiei. Dacă ritmul anormal persistă >2 ore cu o frecventă ventriculară >120 bpm sau dacă tahicardia induce insuficientă cardiacă, soc sau ischemie (manifestată prin durere recurentă sau modificări ECG), trebuie folosit un electrosoc sincronizat (100-200 J cu undă monofazică).

Ritmurile jonctionale accelerate au diverse cauze, dar pot apărea la pacientii cu infarct infero-posterior. În cadrul diagnosticului diferential, trebuie exclus excesul de digitalice. La unii pacienti cu disfunctie severă a VS, asincronismul sistolei atriale determină reducerea semnificativă a debitului cardiac. În asemenea cazuri, este indicată montarea unui stimulator cardiac în atriul drept sau în sinusul coronarian.

Bradicardia sinusală

Tratamentul bradicardiei sinusale este indicat dacă reducerea frecventei cardiace conduce la compromiterea hemodinamicii. Atropina este cel mai util medicament pentru creșterea frecventei cardiace și trebuie administrată intravenos initial în doze de 0,5 mg. Dacă frecventa rămâne < 50-60 bpm, pot fi administrate doze suplimentare de 0,2 mg, până la un total de 2 mg. Bradicardia persistentă (<40 bpm) în ciuda administrării de atropină poate fi tratată prin stimulare electrică. Izoproterenolul trebuie evitat.

Tulburările de conducere atrioventriculare și intraventriculare

Atât rata de mortalitate intraspitalicească, cât și cea după externare a pacientilor cu bloc atrioventricular (AV) complet în asociere cu un infarct anterior sunt mult mai mari decât la aceia care dezvoltă bloc AV cu infarct inferior. Această diferentă este corelată cu faptul că blocul atrioventricular în infarctul inferior este frecvent consecinta creșterii tonusului vagal și/sau a eliberării de adenozină și, prin urmare, este tranzitoriu. Însă, în infarctul de perete anterior, blocul este de obicei legat de disfunctia ischemică a sistemului de conducere, care se asociază frecvent cu necroză miocardică extensivă.

ALGORITM PENTRU IMPLANTAREA DE CARDIOVERTER/DEFIBRILATOR

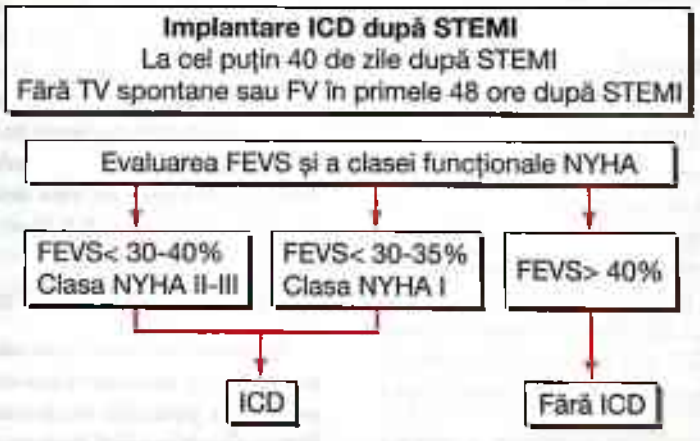


FIGURA 33-6
Algoritm pentru evaluarea necesității implantării unui cardioverter/defibrilator. Strategia terapeutică adecvată se alege în funcție de valoarea fracției de ejecție a ventriculului stâng și evaluarea clasei funcționale NYHA. Pacienții cu disfuncție ventriculară stângă cel puțin 40 de zile post-STEMI au indicație de implantare a unui cardioverter/defibrilator (ICD) dacă FEVS este <30-40% și sunt încadrați în clasa NYHA II-III sau dacă FEVS este <30-35% și sunt în clasa I NYHA. Pacienților cu funcție ventriculară stângă păstrată (FEVS >40%) nu li se recomandă ICD indiferent de clasa funcțională NYHA. Toți pacienții primesc terapie medicamentoasă post-STEMI. (Adaptat după datele din Zipes DP, et al: ACC/AHA/ESC guides for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of suddencardiac death; a report of the American College oof Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines [Writting Committee to Develop Gidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death] *J Am Coll Cardiol* 48:1064, 2006.)

Stimularea electrică temporară a cordului constituie o modalitate eficientă de creștere a frecvenței cardiace la pacienții cu bradicardie secundară blocului AV. Totuși, accelerarea ritmului cardiac poate avea doar un impact limitat asupra prognosticului pacientului cu infarct al peretelui anterior și bloc complet, la care dimensiunea mare a zonei de infarct este factorul principal ce determină prognosticul. Stimularea pare a aduce beneficii la pacienții cu infarct infero-posterior cu bloc atrioventricular complet asociat cu insuficiență cardiacă, hipotensiune arterială, bradicardie marcată sau activitate ectopică ventriculară semnificativă. Un subgrup al acestor pacienți, aceia cu infarct de VD, de obicei răspund slab la stimularea ventriculară din cauza pierderii contribuției atriale la umplerea ventriculară. La asemenea pacienți, poate fi necesară stimularea bicamerală AV secvențială.

Electrozii de stimulare externă neinvazivă trebuie poziționați pe mod „demand" la pacienții cu bradicardie sinusală (frecvență <50 bpm) neresponsivă la terapia medicamentoasă, bloc AV de gradul II Mobitz II, bloc atrioventricular de gradul III sau bloc de ramură bilateral (ex. bloc de ramură dreaptă plus bloc fascicular stâng anterior). Studii retrospective sugerează că stimularea permanentă poate reduce riscurile pe termen lung ale morții subite din cauza bradicardiei în rândul puținilor pacienților care, în timpul fazei acute a IM, dezvoltă bloc bifascicular persistent combinat cu bloc intermitent de gradul III.

ALTE COMPLICAȚII

Disconfortul toracic recurent

Angina recurentă se dezvoltă la aproximativ 25% din pacienții spitalizați pentru STEMI. Acest procentaj este chiar mai mare la pacienții care suportă fibrinoliză cu succes. Deoarece ischemia recurentă sau persistentă prevestește deseori extensia infarctului inițial sau reinfarctizarea într-o nouă zonă miocardică și este asociată cu o mortalitate aproape triplă după STEMI, pacienții cu aceste simptome trebuie îndrumați spre efectuarea imediată a arteriografiei coronariene și a revascularizării mecanice. O alternativă la revascularizarea mecanică precoce este administrarea repetată a unui agent fibrinolitic.

Pericardita

Frecătura pericardică și/sau durerea pericardică sunt frecvent întâlnite la pacienții cu STEMI care implică epicardul. Această complicație poate fi tratată de obicei cu aspirină (650 mg de 4 ori pe zi). Este important ca durerea toracică din pericardite să fie diagnosticată corect, deoarece nerecunoașterea ei poate duce la diagnostic eronat de durere ischemică recurentă și/sau extensia infarctului, ce conduce la utilizarea necorespunzătoare de anticoagulante, nitrați, beta-blocante sau coronarografie. Acuzele de durere care radiază la mușchiul trapez sunt utile în diagnostic, deoarece asemenea tipar de disconfort este tipic pentru pericardite, dar rar în ischemie. Anticoagulantele pot cauza tamponadă în prezența pericarditei acute (manifestată fie prin durere, fie prin frecătură pericardică persistentă), așadar nu trebuie folosite dacă nu există indicație clară.

Tromboembolismul

Tromboembolismul manifest clinic complică STEMI în aproximativ 10% din cazuri, dar leziunile embolice sunt descoperite la 20% din pacienți la necropsie, sugerând că tromboembolismul este de obicei silențios clinic. Tromboembolismul este considerat o cauză importantă care contribuie la decesul a 25% din pacienții cu STEMI ce decedează după internarea în spital. Embolurile arteriale își au originea în trombii murali VS, în timp ce majoritatea emboliilor pulmonare provin din venele membrelor inferioare.

Tromboembolismul apare tipic în asociere cu infarcte extinse (în special anterior), ICC și tromb în VS detectat ecocardiografic. Incidența emboliilor arteriale cauzate de trombi cu originea în ventricul, localizați în zona de infarct este mică, dar există. Ecocardiografia bidimensională indică trombi în VS la aproximativ o treime din pacienții cu infarct al peretelui anterior, însă doar la puțini cu infarct inferior sau posterior. Embolia arterială se prezintă adeseori ca o complicație majoră, precum hemipareză, când este implicată circulația cerebrală, sau hipertensiune arterială când circulația renală este compromisă. Când trombul a fost clar evidențiat prin ecocardiografie sau alte tehnici sau când este observată o zonă parietală extinsă cu tulburări de motilitate chiar în absența unui tromb mural detectabil, trebuie administrate anticoagulante sistemice (în absența contraindicațiilor), deoarece incidența complicațiilor embolice pare să fie semnificativ redusă de această terapie. Durata optimă a terapiei nu este determinată, dar probabil este prudent să continue 3-6 luni.

Anevrismul ventricular stâng

Termenul *anevrism ventricular* este folosit de obicei pentru a descrie *dischinezia* sau mișcarea expansivă locală, paradoxală a peretelui ventricular. Fibrele miocardice, care funcționează normal, trebuie să se scurteze mai mult dacă volumul sistolic și debitul cardiac sunt menținute la valori normale la pacienții cu anevrism ventricular; dacă nu este posibil, funcția ventriculară este afectată. Anevrismele adevărate sunt compuse din țesut cicatrizat și nici nu predispun la ruperea cordului, nici nu se asociază cu ea.

Complicațiile anevrismului de VS nu apar de obicei timp de săptămâni sau luni după STEMI; includ ICC, embolie arterială și aritmii ventriculare. Anevrismele apicale sunt cele mai frecvente și cel mai ușor de detectat prin examinare clinică. Semnul fizic cel mai important este șocul apexian dublu, difuz sau deplasat față de normal. Anevrismele ventriculare sunt ușor de detectat prin

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ecocardiografie bidimensională, care poate indica și un tromb mural în interiorul anevrismului.

Rareori, ruptura de miocard poate fi obturată de pericardul regional, împreună cu tromb sau hematom organizat. În timp, acest *pseudoanevrism* se mărește, menținând comunicarea cu cavitatea VS printr-un istm îngust. Deoarece pseudoanevrismul se rupe deseori spontan, trebuie corectat chirurgical când este diagnosticat.

STRATIFICAREA RISCULUI POSTINFARCT ȘI TRATAMENTUL

Au fost identificați mulți factori clinici și de laborator care se asociază cu o creștere a riscului cardiovascular după recuperarea inițială a pacienților cu STEMI. Unii dintre cei mai importanți factori sunt ischemia persistentă (spontană sau provocată), scăderea fracției de ejecție a VS (<40%), prezența ralurilor mai sus de bazele pulmonare, la examinarea fizică, sau a congestiei, pe radiografia toracică, și aritmiile ventriculare simptomatice. Alte aspecte asociate cu risc crescut sunt antecedentele de IM anterior, vârsta >75 de ani, diabetul zaharat, tahicardia sinusală prelungită, hipotensiunea arterială, modificările segmentului ST în repaus fără angină („ischemie silențioasă"), anomaliile ECG, impermeabilitatea arterei coronare corelate cu infarctul (pe angiografie) și blocul atrioventricular avansat persistent sau dezvoltarea unei noi tulburări de conducere intraventriculară pe ECG. Terapia trebuie individualizată în funcție de importanța relativă a factorilor de risc prezenți.

Obiectivul prevenirii reinfarctului și decesului după recuperarea post-STEMI a condus la strategii de evaluare a riscului după infarct. La pacienții stabili, testul de efort submaximal poate fi realizat înaintea externării pentru detectarea ischemiei reziduale și a ectopiei ventriculare și pentru a oferi pacienților un ghid de exerciții fizice în prima perioadă de recuperare. Alternativ sau suplimentar, testul de efort maximal (limitat de simptomatologie) poate fi realizat la 4-6 săptămâni după infarct. De obicei, este justificată și evaluarea funcției VS. Decelarea scăderii FEVS prin ecocardiografie sau ventriculografie cu radionuclizi identifică pacienții care trebuie să primească medicamente inhibitoare ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pacienții la care angina este indusă de eforturi relativ mici, cei cu un defect mare, reversibil pe imagistica de perfuzie, sau cu scăderea fracției de ejecție, cei cu ischemie demonstrabilă și cei la care efortul provoacă aritmii ventriculare simptomatice trebuie considerați cu risc mare pentru IM recurent sau deces prin aritmie (Fig. 33-6). În aceste cazuri, se recomandă cateterizarea cardiacă cu angiografie coronariană și/sau evaluare electrofiziologică invazivă.

Testele de efort sunt utile și pentru prescrierea de exerciții individualizate, ce pot fi mult mai viguroase la pacienții care tolerează efortul fără oricare din semnele adverse anterior menționate. În plus, testul de stres înainte de externare poate oferi beneficii psihologice importante, crescând încrederea pacientului prin demonstrarea unei toleranțe la efort rezonabile.

În multe spitale, programul de reabilitare cardiacă prin exerciții progresive este inițiat în cursul spitalizării și continuat după externare. În mod ideal, asemenea programe trebuie să includă o componentă de informare a pacienților despre boala lor și factorii de risc ai acesteia.

Durata obișnuită de spitalizare pentru STEMI necomplicat este de aproximativ 5 zile. Restul fazei de convalescență poate fi petrecută la domiciliu. În primele 1-2 săptămâni, pacientul trebuie încurajat să crească activitatea prin mișcare în interior și în aer liber, dacă vremea e bună. Activitatea sexuală normală poate fi reluată în această perioadă. După două săptămâni, specialistul trebuie să reglementeze activitatea pacientului în funcție de toleranța la efort. Majoritatea pacienților vor fi capabili să revină la serviciu în 2-4 săptămâni.

PREVENȚIA SECUNDARĂ

Diverse măsuri de prevenție secundară sunt responsabile, cel puțin parțial, de ameliorarea ratelor de mortalitate și de morbiditate pe termen lung după STEMI. Tratamentul pe termen lung după STEMI cu agent antiplachetar (de obicei, aspirină) este asociat cu o reducere de 25% a riscului de infarct recurent, accident vascular cerebral sau mortalitate cardiacă (cu 36 evenimente mai puțin la fiecare 1000 de pacienți tratați). Un agent antiplachetar alternativ care poate fi folosit pentru prevenție secundară la pacienții ce nu tolerează aspirina este clopidogrelul (75 mg oral zilnic). IECA sau BRA, și la pacienții selectați, antagoniștii aldosteronului, trebuie administrați la pacienții cu insuficiență cardiacă manifestă clinic, scădere moderată a fracției globale de ejecție sau o anomalie regională extinsă de motilitate parietală ventriculară, pentru a preveni remodelarea ventriculară tardivă și evenimentele ischemice recurente.

Folosirea cronică uzuală a blocantelor receptorilor beta-adrenergici orale timp de cel puțin 2 ani după STEMI este dovedită de studii clinice de calitate, controlate placebo.

Dovezile sugerează că warfarina scade riscul mortalității tardive și incidența reinfarctului după STEMI. Cei mai mulți specialiști prescriu uzual aspirină pentru toți pacienții fără complicații și adaugă warfarină la cei cu risc crescut de embolie (vezi „Tromboembolismul", anterior). Mai multe studii sugerează că, la pacienții < 75 de ani, o doză mică de aspirină (75-81 mg/zi) în combinație cu warfarina administrată pentru realizarea unui INR >2 este mult mai eficientă decât aspirina singură pentru prevenirea IM recurent și a accidentului cerebrovascular embolic. Totuși, există un risc crescut de sângerare și o rată mai mare de întrerupere a tratamentului cu warfarină, ceea ce a condus la acceptarea limitată clinic a terapiei antitrombotice combinate. Există un risc crescut de sângerare

când warfarina este adăugată terapiei duale antiplachetare (aspirină și clopidogrel). Totuși, pacienții care au avut montat stent și au indicație pentru anticoagulare trebuie să primească terapie antiplachetară dual în combinație cu warfarina. Asemenea pacienți trebuie să primească și un inhibitor al pompei protonice pentru minimizarea riscului de sângerare gastrointestinală și trebuie să-și monitorizeze regulat nivelurile hemoglobinei și să efectueze hematest din scaun (pentru hemoragii oculte) în timpul terapiei antitrombotice combinate.

În sfârșit, factorii de risc pentru *ateroscleroză* trebuie discutați cu pacientul și, când este posibil, modificați favorabil.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 34

COMA

Allan H. Ropper

Coma se numără printre cele mai frecvente și impresionante probleme din medicina generală. Ea reprezintă o parte substanțială a internărilor în secțiile de urgență și apare în cadrul tuturor serviciilor spitalicești. Coma cere atenție imediată și necesită abordare organizată.

Există un continuum al stărilor de vigilență redusă, cea mai severă formă fiind *coma*, definită ca o stare asemănătoare somnului profund, din care pacientul nu poate fi trezit. *Stuporul* se referă la o capacitate mai mare de stare de veghe, în care pacientul este trezit temporar doar prin stimuli puternici, însoțită de comportament motor care conduce la evitarea stimulilor inconfortabili sau agravanți. *Somnolența*, familiară tuturor persoanelor, simulează somnul ușor și este caracterizată de trezire ușoară și de persistența stării de vigilență pentru perioade scurte. Somnolența și stuporul sunt, de obicei, însoțite de anumite grade de confuzie. O descriere narativă precisă a nivelului de trezire și al tipului de răspunsuri evocate de stimuli variați, așa cum au fost observați la patului bolnavului, este de preferat termenilor ambigui ca *letargie, semicomă* sau *obnubilare*.

Diverse alte afecțiuni care determină lipsa de răspuns a pacienților și care astfel simulează coma sunt luate în considerare separat, din cauza semnificației lor speciale. *Starea vegetativă* semnifică o stare de veghe, dar areactivă, la un pacient care a ieșit din comă. În starea vegetativă, pleoapele se pot deschide, dând aparența de stare de veghe. Funcțiile respiratorie și autonome sunt menținute. Căscatul, tusea, deglutiția, precum și mișcările membrelor și capului persistă, iar pacientul poate urmări obiecte prezentate vizual, dar există puține, dacă sunt, răspunsuri semnificative la mediul extern și intern - în esență, o „comă vigilă". Termenul *vegetativ* este regretabil, fiind subiect de interpretare eronată. Există întotdeauna semne de acompaniere care indică extinderea deteriorării în ambele hemisfere cerebrale, ex. postura membrelor de decerebrare sau decorticare și absența răspunsurilor la stimuli vizuali (vezi mai jos). În *starea de minimă conștiență*, strâns legată, dar mai puțin severă, pacientul are comportamente vocale sau motorii rudimentare, deseori spontane, dar unele ca răspunsuri la atingere, stimuli vizuali sau comenzi. Stopul cardiac cu hipoperfuzia cerebrală și leziunile cefalice sunt cele mai frecvente cauze ale stării vegetative și ale celei de minimă conștiență (Cap. 31 și 35). Dacă starea vegetativă persistă timp de mai multe luni, prognosticul pentru reluarea facultăților mentale este foarte slab, iar după un an, aproape zero, prin urmare termenul este de *stare vegetativă persistentă*. La o investigare atentă, se descoperă că cele mai multe raportări de recuperări dramatice respectă regulile uzuale de prognostic, dar au existat cazuri rare în care recuperarea s-a produs după o afectare cu dizabilitate severă și, în cazuri rare de copii, chiar la o stare mai bună. Posibilitatea atribuirii incorecte a comportamentului semnificativ la pacienți în stare vegetativă sau stare de minimă conștiență a creat probleme exagerate și durere familiilor. Pe de altă parte, întrebarea dacă acestor pacienți le lipsește capacitatea cognitivă a fost redeschisă de studii imagistice funcționale care demonstrează, în proporții mici de cazuri posttraumatice, activare cerebrală ca răspuns la stimuli externi.

În afară de afecțiunile menționate anterior, mai multe sindroame care afectează vigilența sunt predispune la interpretare greșită drept stupor sau comă. *Mutismul akinetic* se referă la o stare de conștiență parțială sau totală în care pacientul este capabil să formeze păreri și să gândească, după cum demonstrează povestirea ulterioară a evenimentelor, dar rămâne teoretic imobil și mut. Starea este cauzată de leziuni în regiunile nucleilor talamici mediali sau lobilor frontali (în special leziuni situate profund sau pe suprafețele orbitofrontale) sau de hidrocefalie extremă. Termenul *abulie* descrie o formă mai ușoară de mutism akinetic, caracterizată de lentoare mentală și fizică și diminuarea capacității de a iniția activități. Este, de asemenea, de obicei rezultatul deteriorărilor în lobii frontali și a conexiunilor acestora. *Catatonia* este un sindrom curios de hipomobilitate și mutism, care apare ca o componentă a unor psihoze majore, de obicei schizofrenie sau depresie majoră. Pacienții catatonici fac puține mișcări voluntare sau reactive, deși pot clipi, înghiți și nu par a se afla în dificultate. Există semne că pacientul este reactiv, deși acest lucru poate necesita inventivitate din partea examinatorului pentru a-l demonstra. De exemplu, ridicarea pleoapelor prezintă rezistență activă,

clipirea apare ca răspuns la o amenințare vizuală, iar ochii se mișcă concomitent cu rotația capului, toate fiind neconcordante cu prezența unei leziuni cerebrale, care determină lipsa răspunsului. Este caracteristic, dar nu invariabil, în catatonie, ca membrele să rămână în postura în care au fost poziționate de examinator („flexibilitate de ceară" sau catalepsie). La revenire, deseori pacienții au câteva amintiri ale evenimentelor desfășurate în cursul stuporii catatonice. Catatonia este superficial asemănătoare mutismului akinetic, dar lipsesc dovezile clinice ale deteriorării cerebrale, ca semnul Babinski și hipertonia membrelor. Problema deosebită a comei în moartea cerebrală este discutată mai jos.

Sindromul locked-in descrie încă un tip de pseudocomă în care pacientul conștient nu are niciun mijloc de producere a vorbirii sau mișcare voițională, dar păstrează mișcările oculare verticale voluntare și ridicarea pleoapelor, care îi permit astfel să semnalizeze cu o minte clară. Pupilele sunt în mod normal reactive. Asemenea indivizi au scris tratate întregi folosind codul Morse. Cauza uzuală este infarctul sau hemoragia punții anterioare care secționează toate căile motorii descendente (corticospinale și corticobulbare). O stare de veghe asemănătoare, dar diferită, apare ca rezultat al paraliziei totale a musculaturii în cazurile severe de sindrom Guillain-Barré, neuropatie critică (Cap. 35) și blocadă neuromusculară farmacologică.

ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA COMEI

Aproape toate cazurile de scădere a stării de vigilență pot fi urmărite ca anomalii extinse ale emisferelor cerebrale sau ca reducerea activității sistemului special de alertă talamo-cortical, denumit *sistemul reticular activator* (SRA). Funcționarea adecvată a acestui sistem, proiecțiile ascendente corticale și cortexul în sine sunt necesare menținerii vigilenței și coerenței gândirii. Rezultă că principalele cauze ale comei sunt (1) leziunile care deteriorează SRA din mezencefalul superior sau proiecțiile sale, (2) distrugerea unor porțiuni mari din ambele emisfere cerebrale și (3) supresia funcției reticulocerebrale prin medicamente, toxine sau tulburări metabolice, precum hipoglicemia, anoxia, uremia și insuficiența hepatică.

Proximitatea SRA de structurile mezencefalului care controlează funcția pupilară și mișcările oculare permite localizarea clinică a cauzei comei în multe cazuri. Mărirea pupilelor cu pierderea reacției la lumină și a mișcărilor oculare verticale și de adducție sugerează că leziunea este în trunchiul cerebral superior. Invers, menținerea fotoreactivității pupilare și a mișcărilor oculare exclude trunchiul cerebral superior și indică faptul că extinderea leziunilor structurale sau supresia metabolică a emisferelor cerebrale sunt responsabile de comă.

Coma cauzată de mase lezionale și hernii cerebrale

Cavitatea craniană este separată în două compartimente de pliurile dura mater. Cele două emisfere cerebrale sunt separate prin coasa creierului (falx), iar fosele anterioară și posterioară prin tentorium. Hernierea se referă la deplasarea țesutului cerebral într-un compartiment pe care, în mod normal, nu îl ocupă. Coma și multe dintre semnele sale asociate pot fi atribuite acestor deplasări de țesut, iar anumite manifestări clinice sunt caracteristice hernierilor specifice (**Fig. 34-1**). Sunt, în esență, semne de „localizări false", deoarece derivă din compresia structurilor cerebrale la distanță de masa lezională.

Cele mai frecvente hernii sunt acelea în care o parte a creierului este deplasată din compartimentul supratentorial în cel infratentorial; acestea sunt cunoscute drept hernie *transtentorială*. Hernia *uncală transtentorială* se referă la impactarea girusului temporal anterior median (uncus) în deschiderea tentorială doar anterior sau adiacent mezencefalului (**Fig. 34-1A**). Uncusul comprimă al treilea nerv când traversează spațiul subarahnoidian, determinând mărirea pupilei ipsilaterale (probabil deoarece fibrele care servesc funcția pupilară parasimpatică sunt localizate periferic de acest nerv). Coma care urmează este cauzată de compresia mezencefalului, pe marginea tentorială opusă, de către deplasarea girusului parahipocampic (**Fig. 34-2**). Deplasarea laterală a mezencefalului poate comprima peduculul cerebral opus, producând semnul Babinski și hemipareză contralaterală hemiparezei originale (semnul Kernohan-Woltman). Hernierea poate comprima și arterele cerebrale anterioare și posterioare, în zona în care trec peste reflecțiile tentoriale, rezultând infarct cerebral. Deformarea poate să cuprindă și porțiuni ale sistemului ventricular, determinând hidrocefalie.

Hernia *centrală transtentorială* denotă o mișcare simetrică descendentă a structurilor talamice mediene prin deschiderea tentorială cu compresia mezencefalului superior

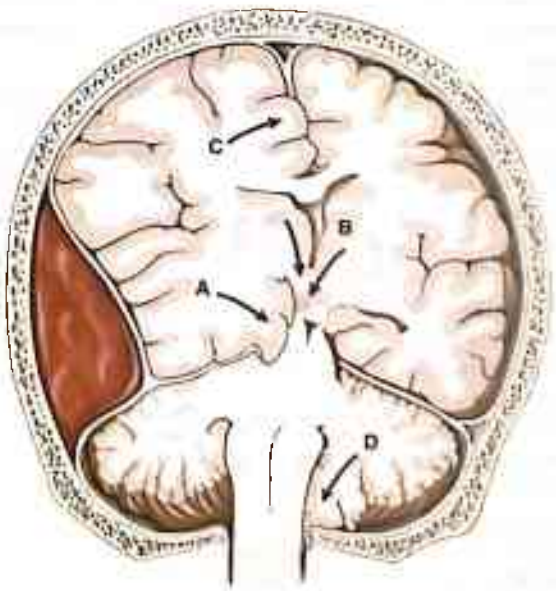
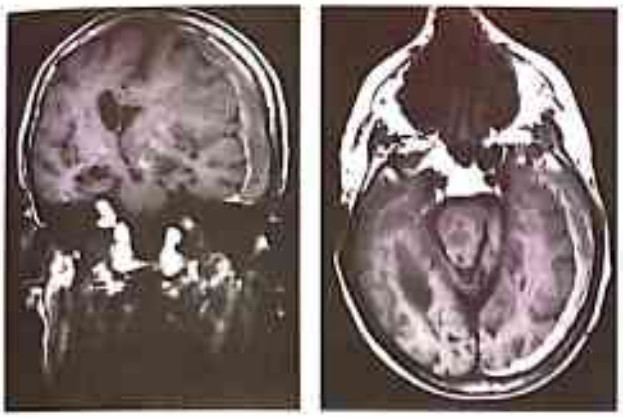


FIGURA 34-1
Tipuri de hernie cerebrală: (*A*) uncală, (*B*) centrală, (*C*) transfalcială, (*D*) foraminală.

Scanned with OKEN Scanner



A B

FIGURA 34-2
Imagini de rezonanță magnetică coronale (*A*) și axiale (*B*) ale unui pacient cu stupor cu paralizia nervului III stâng, ca rezultat al unui hematom subdural localizat pe partea stângă (observat ca o margine gri-albă). Mezencefalul superior și regiunile talamice inferioare sunt comprimate și deplasate orizontal departe de masă și există herniere transtentorială a structurilor lobului temporal medial, inclusiv a uncusului în partea anterioară. Ventriculul lateral opus hematomului s-a mărit, ca rezultat al compresiei celui de-al treilea ventricul.

(Fig. 34-1 B). Mioza și somnolența reprezintă semnele prevestitoare. Atât herniile temporale, cât și cele centrale transtentoriale au fost considerate cauze ale compresiei progresive a mezencefalului, cu deteriorarea inițială a mezencefalului, apoi a punții și, în final, a bulbului rahidian. Rezultatul este o secvență de semne neurologice care corespund fiecărui nivel afectat. Alte forme de hernii sunt *hernia transfalcială* (deplasarea girusului cingulat sub coasta creierului și de-a lungul liniei mediene, Fig. 34-1C) și *hernia foraminală* (forțarea descendentă a amigdalelor cerebeloase prin gaura occipitală, Fig. 34-1D), care determină compresia bulbului, stop respirator și deces.

Nu întotdeauna este găsită o relație directă între configurarea variată a herniei transtentoriale și comă. Somnolența și stuporul pot apărea prin deplasare orizontală moderată a diencefalului (talamus), înainte ca hernierea transtentorială să fie evidentă. Această deplasare laterală poate fi cuantificată pe imaginile axiale de tomografie computerizată și IRM (Fig. 34-2). În cazurile de *mase lezionale apărute acut*, deplasarea orizontală a calcificării pineale de 3-5 mm este în general asociată cu somnolență, 6-8 mm cu stupor, iar >9 mm cu comă. Intruzia lobului temporal medial în deschiderea tentorială este, de asemenea, vizibilă pe IRM și TC, ca obliterare a cisternelor ce înconjoară mezencefalul superior.

Coma din cauza tulburărilor metabolice

Multe anomalii metabolice sistemice cauzează comă prin întreruperea livrării de substraturi energetice (ex. hipoxemie, ischemie, hipoglicemie) sau prin alterarea excitabilității neuronale (intoxicații medicamentoase și alcoolice, anestezie și epilepsie). Aceleași anomalii metabolice care produc comă pot, în forme mai ușoare, să inducă o stare de confuzie acută. Astfel, în encefalopatiile metabolice, diminuarea conștienței și coma prezintă continuitate.

Neuronii cerebrali sunt total dependenți de fluxul sangvin cerebral (FSC) și de livrarea oxigenului și glucozei. FSC este de aproximativ 75 mL/100 g/min în materia cenușie și 30 mL/100 g/min în materia albă (media 55 mL/100 g/min); consumul de oxigen este de 3,5 mL/100 g/min, iar utilizarea glucozei este 5-100 g/min. Depozitele cerebrale de glucoză oferă energie pentru aproximativ 2 minute după ce fluxul sangvin este întrerupt, iar depozitele de oxigen durează 8-10 secunde după încetarea fluxului sangvin. Hipoxemia și ischemia simultane epuizează glucoza mult mai rapid. Ritmul electroencefalogramei (EEG) în aceste circumstanțe devine încetinit difuz, tipic pentru encefalopatii metabolice și, pe măsură ce condițiile de oferire a substratului se agravează, în final, activitatea electrică cerebrală încetează.

Spre deosebire de hipoxie-ischemie, care determină distrucția neuronală, majoritatea tulburărilor metabolice, precum hipoglicemia, hiponatremia, hiperosmolaritatea, hipercapnia, hipercalcemia și insuficiențele hepatică și renală cauzează doar modificări neuropatologice minore. Cauzele efectelor reversibile ale acestor stări asupra creierului nu sunt înțelese, dar pot rezulta din aprovizionarea insuficientă cu energie, modificările fluxurilor ionice prin membranele neuronale și anomaliile neurotransmițătorilor. De exemplu, concentrația crescută de amoniac din coma hepatică interferează cu metabolismul energetic cerebral și cu pompa Na^+, K^+-ATP-ază, crește numărul și dimensiunea astrocitelor și cauzează creșterea concentrațiilor produșilor potențial toxici ai metabolismului anionic; poate afecta, de asemenea, neurotransmițătorii, inclusiv producerea neurotransmițătorilor așa-zis „falși" care sunt activi la locurile receptorului. În afară de hiperamonemie, nu este clar care dintre aceste mecanisme are importanță deosebită. Nici mecanismul encefalopatiei din insuficiența renală nu este cunoscut. Spre deosebire de amoniac, ureea nu produce toxicitatea sistemului nervos central (SNC) și pentru encefalopatie a fost presupusă o cauzalitate funcțională, inclusiv creșterea permeabilității barierei hemato-encefalice la substanțele toxice, precum acizii organici și o creștere a conținutului de calciu cerebral și de fosfat din lichidul cefalorahidian (LCR).

Coma și convulsiile acompaniază frecvent modificările mari ale echilibrului cerebral al sodiului și apei. Aceste modificări ale osmolarității apar ca urmare a afecțiunilor medicale sistemice, inclusiv cetoacidoză diabetică, stare hiperosmolară noncetozică și hiponatremie de orice cauză (ex. intoxicație cu apă, secreția excesivă de hormon antidiuretic sau peptide natriuretice atriale). Nivelurile sodiului <125 mmol/L induc confuzie, iar <115mmol/L sunt asociate cu comă și convulsii. În coma hiperosmolară, osmolaritatea serică este în general >350 mosmol/L. Hipercapnia scade nivelul conștienței în proporția în care crește presiunea dioxidului de carbon (co_2) în sânge. *În toate aceste encefalopatii metabolice, amploarea modificărilor neurologice depinde într-o mare măsură de rapiditatea*

Scanned with OKEN Scanner

cu care apar modificările serice. Fiziopatologia altor encefalopatii precum hipercalcemia, hipotiroidismul, deficiența de vitamină B_{12} și hipotermia sunt incomplet înțelese, dar trebuie, de asemenea, să oglindească tulburările biochimiei SNC, ale funcției membranare și neurotransmițătorilor.

Coma epileptică

Descărcările electrice generalizate ale cortexului (*crize epileptice*) sunt asociate cu coma, chiar în absența activității motorii epileptice (*convulsii*). Coma autolimitată care urmează unei convulsii, *starea postictală*, poate fi cauzată de epuizarea rezervoarelor de energie sau de efectele moleculelor toxice locale care sunt produsele secundare ale convulsiilor. Starea postictală produce un tipar de continuitate similar celui din alte encefalopatii metabolice, încetinind generalizat activitatea de bază a EEG.

Coma toxică (inclusiv coma indusă de medicamente)

Această clasă comună de encefalopatii este în mare măsură reversibilă și nu lasă deteriorări reziduale, ceea ce demonstrează că nu a existat insuficiență cardiorespiratorie. Multe medicamente și toxine sunt capabile de deprimarea funcției sistemului nervos. Unele produc comă prin afectarea nucleilor trunchiului cerebral, inclusiv SRA, și a cortexului cerebral. Combinarea semnelor corticale cu cele ale trunchiului cerebral, care apar în anumite supradoze medicamentoase, pot duce la un diagnostic incorect de boală structurală a trunchiului cerebral. Supradoza de medicamente cu acțiune atropinică produce semne precum: midriază, tahicardie și piele uscată; supradoza cu opiacee produce mioză < 1mm în diametru (pupile punctiforme).

Coma din cauza deteriorării extinse a emisferelor cerebrale

Această categorie, ce cuprinde un număr de tulburări fără legătură între ele, rezultă prin deteriorarea cerebrală structurală extinsă, deși simulează o afecțiune corticală metabolică. Hipoxemia-ischemia este probabil cea mai cunoscută și una în care nu este posibilă inițial diferențierea efectelor reversibile acute ale hipoperfuziei și deprivării cerebrale de oxigen de efectele secundare ale deteriorării neuronale. Deteriorarea biemisferică similară este produsă de tulburări care determină ocluzia vaselor sangvine cerebrale mici; așa sunt malaria cerebrală, purpura trombocitopenică trombotică și hipervâscozitatea. Deteriorarea difuză a materiei albe prin traumatisme craniene sau boli inflamatorii demielinizante cauzează un sindrom similar de comă.

ABORDAREA PACIENTULUI Coma

Problemele respiratorii și cardiovasculare acute trebuie supuse inițial evaluării neurologice. În cele mai multe cazuri, o evaluare medicală completă, cu excepția celei pentru semnele vitale, oftalmoscopiei și examinării rigidității nucale, poate fi amânată până când evaluarea neurologică stabilește severitatea și natura comei.

ISTORIC În multe cazuri, cauza comei este evidentă imediat (ex. traumatism, stop cardiac sau ingestie medicamentoasă raportată). În restul cazurilor, anumite puncte sunt deosebit de utile: (1) circumstanțele și rapiditatea cu care s-au dezvoltat simptomele neurologice, (2) simptome antecedente (confuzie, slăbiciune, cefalee, febră, convulsii, diplopie sau vărsături), (3) consumul de medicamente, droguri ilegale sau alcool și (4) boli hepatice, renale, pulmonare, cardiace sau alte afecțiuni medicale cronice. Interogarea directă a familiei, observatorilor și tehnicienilor de pe ambulanța de la fața locului, personal sau telefonic, reprezintă o parte importantă a evaluării.

EXAMINAREA FIZICĂ GENERALĂ Febra sugerează o infecție sistemică, meningită bacteriană, encefalită, accident vascular cerebral la căldură, sindrom malign neuroleptic din cauza intoxicației cu anestezice sau medicamente anticolinergice; doar rareori este atribuibilă unei leziuni care a perturbat centrii hipotalamici ai termoreglării („febră centrală"). Creșterea ușoară a temperaturii poate urma convulsiilor puternice. Hipotermia este observată în caz de: expunere la frig, intoxicație cu alcool, barbiturice, sedative sau fenotiazină, hipoglicemie, insuficiență circulatorie periferică sau hipotiroidism extrem. Hipotermia în sine cauzează comă doar când temperatura este <31°C. Tahipneea poate indica acidoză sistemică sau pneumonie ori rareori infiltrare limfomatoasă cerebrală. Tiparele respiratorii aberante ce reflectă afecțiunile trunchiului cerebral sunt discutate mai jos. Hipertensiunea marcată sugerează encefalopatie hipertensivă, dar poate fi și secundară creșterii rapide a presiunii intracraniene (PIC) (răspunsul Cushing), mai frecvent după hemoragie cerebrală sau traumatisme cefalice. Hipotensiunea caracterizează coma din intoxicația cu alcool sau barbiturice, hemoragie internă, infarct miocardic, sepsis, hipotiroidie marcată sau criză addisoniană.

Examenul oftalmoscopic poate detecta hemoragie subarahnoidiană (hemoragii subhialoide), encefalopatie hipertensivă (exsudate, hemoragii, modificări pe secțiunea transversală a vaselor, edem papilar) și PIC crescută (edem papilar). Peteșiile cutanate sugerează purpură trombocitopenică trombotică, meningococemie sau o diateză hemoragică asociată cu hemoragie intracerebrală. Cianoza, eritemul sau paloarea anemică a tegumentelor sunt alte indicații ale unei boli sistemice subiacente responsabile de comă.

EXAMINAREA NEUROLOGICĂ Inițial, pacientul trebuie observat de examinator fără nicio intervenție.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Agitația în pat, extensia feței în sus, încrucișarea membrelor inferioare, căscatul, deglutiția, tusea sau gemetele reflectă o stare de somnolență apropiată stării normale de veghe. Lipsa mișcărilor picioarelor neliniștite unilateral sau un picior răsucit spre exterior sugerează hemiplegie. Spasmele intermitente ale unui membru inferior, deget sau mușchi facial poate fi singurul semn de convulsie. Mioclonііle multifocale indică aproape întotdeauna o tulburare metabolică, mai ales uremie, anoxie, intoxicație medicamentoasă (în special cu litiu sau haloperidol) sau o boală prionică. La un pacient somnolent și confuz, *asterixisul* bilateral este un semn sigur de encefalopatie metabolică sau intoxicație medicamentoasă.

Rigiditatea (sau „postura") *decorticată* și *rigiditatea decerebrată* descriu mișcări stereotipe ale brațelor sau picioarelor ce apar spontan sau provocate de stimularea senzorială. Flexia coatelor și încheieturilor mâinii și supinația brațului (decorticare) sugerează deteriorare bilaterală rostrală a mezencefalului, în timp ce extensia coatelor și a încheieturilor mâinii cu pronație (decerebrare) indică deteriorarea tracturilor motorii din mezencefal sau diencefalul caudal. Combinația mai puțin frecventă a extensiei brațului cu flexia piciorului sau membre inferioare flasce este asociată cu leziuni pontine. Aceste concepte au fost adaptate de la experiențele pe animale și nu pot fi aplicate cu precizie la coma oamenilor. De fapt, tulburările acute și extinse de orice tip, indiferent de localizare, cauzează frecvent extensia membrelor și aproape toate posturile extensoare devin predominant flexoare pe măsura trecerii timpului.

NIVELUL DE STIMULARE Pentru determinarea pragului de stimulare și a răspunsului motor pentru fiecare parte a corpului este utilizată o secvență de stimuli cu intensitate crescătoare. Rezultatele testării pot varia de la minut la minut, iar examinările seriate sunt cele mai utile. Gâdilarea nărilor cu o bucată de vată este un stimul moderat de trezire - toți, în afara pacienților cu stupor profund și a celor comatoși, vor avea mișcare a capului și diverse grade de trezire. Este prezent chiar un grad mai mare de reactivitate dacă pacientul își folosește mâinile pentru îndepărtarea stimulului cauzal. Presiunea pe articulații sau proeminențele osoase ori stimularea prin înțepătură cu acul sunt forme de stimuli nocivi pentru om; ciupirea tegumentului cauzează echimoze inobservabile și nu este de obicei necesară, dar poate fi utilă în provocarea mișcărilor de retragere prin abducția membrelor. Postura în răspunsurile la stimuli nocivi indică afectare severă a sistemului corticospinal, în timp ce mișcarea de abducție-evitare a membrului este, de obicei, intenționată și denotă un sistem corticospinal intact. Postura poate fi, de asemenea, unilaterală și coexistă cu mișcări intenționate ale membrelor, reflectând lezarea incompletă a sistemului motor.

REFLEXELE TRUNCHIULUI CEREBRAL Evaluarea funcțională a trunchiului cerebral este esențială pentru localizarea leziunilor în comă (Fig. 34-3). Reflexele trunchiului cerebral convenabil de examinat sunt dimensiunea pupilelor și reacția fotomotorie, mișcările oculare spontane și provocate, reacțiile corneene și tiparul respirator. Ca o regulă, coma este cauzată de afecțiune emisferică bilaterală, când activitățile trunchiului cerebral sunt conservate, în special reacția pupilară și mișcările oculare. În orice caz, prezența semnelor de anomalii ale trunchiului cerebral nu indică întotdeauna că leziunea primară este în trunchiul cerebral, deoarece masele tumorale emisferice pot cauza patologie secundară a trunchiului cerebral prin herniere transtentorială.

Semnele pupilare Reacțiile pupilare sunt examinate cu o lumină strălucitoare, difuză (nu oftalmoscop). Pupilele reactive și rotunde de dimensiune medie (2,5-5 mm) exclud în esență deteriorarea trunchiului cerebral, fie primară, fie secundară compresiei. Reacția fotomotorie poate fi dificil de apreciat la pupilele cu diametru <2 mm, iar iluminatul strălucitor al camerelor anulează reactivitatea pupilară. O pupilă mărită și slab reactivă (>6 mm) semnifică compresia sau elongarea nervului III prin efectele unei mase tumorale cerebrale situate superior. Poate apărea, dar rareori, midriaza contralaterală unei mase emisferice. O pupilă ovală și ușor excentrică este un semn tranzitoriu care însoțește compresia precoce a nervului III din trunchiul cerebral. Cel mai extrem semn pupilar, midriaza bilaterală și areactivă, indică deteriorarea severă a trunchiului cerebral, de obicei din cauza compresiei unei mase supratentoriale. Ingestia medicamentelor cu activitate anticolinergică, folosirea picăturilor de ochi midriatice și traumatismele oculare directe sunt se numără cauzele de midriază înșelătoare.

Mioza unilaterală din comă a fost atribuită disfuncției eferențelor simpatice cu originea în hipotalamusul posterior și descendente în tegmentul trunchiului cerebral, la măduva cervicală. Prin urmare, are valoare de localizare limitată, dar este o constatare ocazională la pacienții cu hemoragie cerebrală mare, care afectează talamusul. Pupilele reactive și mici bilateral (1-2,5 mm), dar nu punctiforme, sunt observate în encefalopatiile metabolice sau în leziunile emisferice bilaterale profunde, precum hidrocefalie sau hemoragie talamică. Pupilele reactive și mai mici (<1 mm) caracterizează supradozele de narcotice sau barbiturice, dar apar și în hemoragia pontină excesivă. Răspunsul la naloxonă și prezența reflexului oculomotor (vezi mai jos) ajută la diferențiere.

Mișcările oculare Ochii sunt observați primii prin ridicarea pleoapelor și notarea poziției de repaus și a mișcărilor spontane ale globilor. Tonusul pleoapelor, testat prin ridicarea acestora și observarea rezistenței la deschidere și a vitezei de închidere, este progresiv redus, pe măsură ce lipsa de răspuns progresează. Divergența

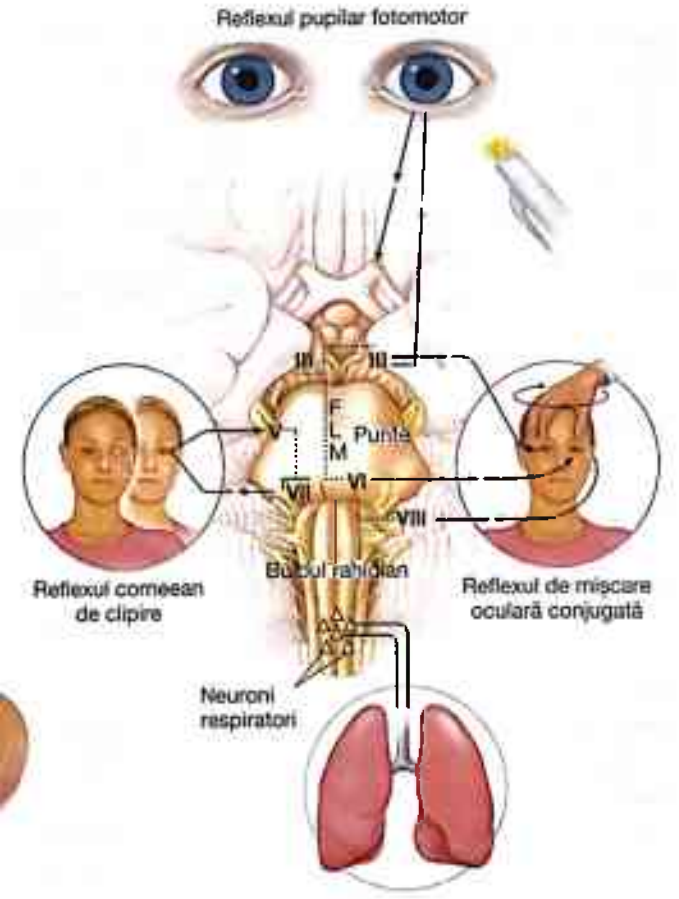


FIGURA 34-3
Examinarea reflexelor trunchiului cerebral în comă. Mezencefalul și funcția nervului III sunt testate prin reacția pupilară fotomotorie, funcția pontină, prin mișcările oculare spontane și reflexe și prin reacțiile corneene, iar funcția medulară prin reacțiile respiratorii și faringiene. Reflexul de mișcare oculară conjugată orizontală este dependent de fasciculul longitudinal medial (FLM) care interconectează nucleii nervilor VI și III contralateral. Rotația capului (reflexul oculocefalic) sau stimularea calorică a labirintului (reflexul oculovestibular) provoacă mișcări oculare opuse (pentru detalii, vezi textul).

oculară orizontală în repaus este normală în somnolență. Pe măsură ce coma se adâncește, axele oculare pot deveni paralele din nou.

Mișcările oculare spontane în comă iau deseori forma nistagmusului orizontal conjugat. Această constatare singulară disculpă leziunile de trunchi cerebral și punte și are aceeași semnificație ca reflexul oculomotor normal (vezi mai jos). Deviația oculară orizontală conjugată într-o parte indică afectarea punții controlateral sau a lobului frontal homolateral. Acest fenomen este rezumat de preceptul: *Ochii privesc spre leziunea emisferică și la depărtare de leziunea trunchiului cerebral.* Convulsiile deviază, de asemenea, ochii într-o parte, dar de obicei cu suprapunerea mișcărilor clonice ale globilor oculari. Ocazional, ochii se pot întoarce paradoxal în partea opusă leziunii emisferice profunde („ochi pe partea greșită"). Ochii coboară în jos și spre interior în leziunile talamice și ale trunchiului cerebral superior, tipic pentru hemoragia talamică. „Bobbing ocular" descrie mișcările oculare vioaie în jos și lente în sus asociate cu pierderea mișcărilor oculare orizontale și este diagnostic pentru lezarea pontină bilaterală, de obicei prin tromboza arterei bazilare. „Scufundarea oculară" este o mișcare mai lentă, aritmică în jos, urmată de o mișcare mai rapidă în sus la pacienții cu reflex normal de privire orizontală; indică deteriorare corticală difuză anoxică.

Reflexele oculocefalice, provocate de mișcarea capului dintr-o parte într-alta sau vertical și mișcările oculare în direcția opusă mișcării capului, depind de integritatea nucleilor motori oculari și de tracturile de interconectare care se extind de la mezencefal la punte și la bulb (Fig. 34-3). Mișcările, denumite oarecum inadecvat „ochi de păpușă" (ceea ce se referă mai degrabă la reflexul de ridicare a pleoapelor odată cu flexia gâtului), sunt în mod normal suprimate la pacientul treaz. Capacitatea de a le provoca indică prin urmare deopotrivă reducerea influenței corticale asupra trunchiului cerebral și căile trunchiului cerebral intacte, așadar coma este cauzată de o leziune sau o disfuncție a emisferelor cerebrale. Invers, absența reflexului oculomotor semnifică de obicei leziune în trunchiul cerebral, dar poate fi cauzată și de supradoze ale unor medicamente. Dimensiunea pupilară și reacția fotomotorie normale diferențiază cele mai multe come induse de medicamente de deteriorările structurale ale trunchiului cerebral.

Stimularea aparatului vestibular (reacție oculovestibulară) termică sau „calorică" oferă un stimul mai intens pentru reflexul oculocefalic, dar furnizează în mod esențial aceeași informație. Testul este realizat prin irigarea canalului auditiv extern cu apă rece, pentru a induce curenți de convecție în labirint. După o latență scurtă, rezultatul este deviația tonică a ambilor ochi pe partea irigației cu apă rece și nistagmus în direcție opusă. (Acronimul „COWS" a fost folosit pentru a aminti generațiilor de studenți medicinești de direcția nistagmusului - *„cold water opposite, warm water same"* - apă rece opusă, apă caldă aceeași [direcție]). Pierderea mișcărilor oculare conjugate induse indică leziune în trunchiului cerebral. Prezența nistagmusului de corectare indică faptul că lobii frontali sunt funcționali și conectați la trunchiul cerebral; astfel, este probabil comă funcțională sau isterică.

Prin atingerea corneei cu o bucată de vată, în mod normal se observă un răspuns constând în închiderea bilaterală scurtă a pleoapelor. Reflexul corneean depinde de integritatea căilor pontine dintre perechile de nervi cranieni V (aferent) și VII (eferent); în conjuncție cu reflexul oculomotor, este un test util al funcției pontine. Medicamentele deprimante ale SNC diminuează sau elimină reacțiile corneene curând după ce reflexul oculo-

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

motor e paralizat, dar înainte ca pupilele să devină areactive la lumină. Reacția corneeană (și faringiană) pot fi pierdute pentru un timp pe partea hemiplegiei acute.

Tiparele respiratorii Acestea au valoare de localizare mai mică în comparație cu alte semne ale trunchiului cerebral. Respirația superficială, lentă, dar regulată sugerează depresie metabolică sau medicamentoasă. Respirația Cheyne-Stokes în forma sa clasică ciclică, terminându-se cu o perioadă apneică scurtă, semnifică deteriorare biemisferică sau supresie metabolică și, în mod obișnuit, însoțește coma ușoară. Respirația rapidă, profundă (Kussmaul) implică de obicei acidoză metabolică, dar poate apărea și în caz de leziuni pontomezencefalice. Tahipneea apare în limfoamele SNC. Oftatul agonic este rezultatul deteriorării trunchiului cerebral inferior (bulbul rahidian) și este recunoscut ca tipar respirator terminal în leziuni cerebrale severe. Au fost descrise diverse alte variații respiratorii ciclice, dar cu semnificație mai redusă.

INVESTIGAȚIILE DE LABORATOR ȘI IMAGISTICE

Cele mai utile investigații pentru diagnosticul comei sunt: analizele sangvine și urinare chimico-toxice, CT sau IRM craniană, EEG și examinarea LCR. Gazometria arterială este utilă la pacienții cu boală pulmonară și tulburări acido-bazice. Aberațiile metabolice frecvent întâlnite în practica clinică necesită dozări ale electroliților, glucozei, calciului, osmolarității și funcției renale (uree sangvină) și hepatice (NH_3). Analizele toxicologice sunt necesare în toate cazurile de comă acută unde diagnosticul nu este clar imediat. În orice caz, prezența medicamentelor sau toxinelor exogene, în special a alcoolului, nu exclude posibilitatea ca alți factori, în special traumatismele craniene, să contribuie la starea clinică. Un nivel de etanol de 43 mmol/L (0,2 g/dL) la pacienții neconsumatori obișnuiți cauzează în general afectarea activității mentale; un nivel > 65 mmol/L (0,3 g/dL) este asociat cu stupor. Dezvoltarea toleranței poate permite alcoolicului cronic să rămână treaz la niveluri >87 mmol/L (0,4 g/dL).

Disponibilitatea CT și IRM a concentrat atenția pe cauzele de comă detectabile prin imagistică (ex. hemoragie, tumori sau hidrocefalie). Este imprudentă recurgerea în primul rând la această abordare, deși uneori expeditivă, deoarece majoritatea cazurilor de comă (și confuzie) sunt de origine metabolică sau toxică. Mai mult, ideea că CT normală exclude leziunile anatomice drept cauză a comei este eronată. Infarctul emisferic bilateral, infarctul de trunchi cerebral acut, encefalita, meningita, forfecarea mecanică a axonilor ca rezultat al traumatismelor craniene închise, tromboza sinusală sagitală și hematomul subdural izodense cu creierul adiacent sunt câteva dintre afecțiunile ce pot fi nedetectate. Cu toate acestea, dacă sursa comei rămâne necunoscută, trebuie efectuată o CT.

EEG este utilă în stările metabolice sau induse medicamentos, dar este rar diagnostică, excepție făcând coma cauzată de crize epileptice nerecunoscute clinic, encefalită cu herpesvirus sau prioni (Creutzfeldt-Jakob). Proporția încetinirii trasеului de bază pe EEG este o reflectare a severității encefalopatiei. Încetinirea predominantă a voltajului mare (unde δ sau trifazice) în regiunile frontale este tipică pentru coma metabolică, precum cea din insuficiența hepatică, și activitatea rapidă extinsă (β) implică medicația sedativă (ex. diazepine, barbiturice). Un tipar special de „comă alfa", definită prin extinderea activității ce variază între 8 și 12 Hz, este asemănător superficial ritmului α normal de veghe, dar, spre deosebire de activitatea normală α, nu este alterat de stimuli de mediu. Coma alfa este cauzată de lezare pontină sau corticală difuză și este asociată cu un prognostic slab. Activitatea α normală pe EEG, care este supresată de stimularea pacientului, alertează de asemenea clinicianul asupra sindromului *locked-in* sau asupra isteriei ori catatoniei. Cea mai importantă utilizare a înregistrărilor EEG în comă este să releve descărcările epileptice nemanifeste clinic.

Puncția lombară este realizată mai puțin frecvent decât în trecut pentru diagnosticul comei, deoarece neuroimagistica exclude eficient hemoragia intracerebrală și subarahnoidiană extinsă. Totuși, examenul LCR rămâne indispensabil pentru diagnosticul meningitei și encefalitei. La pacienții cu un nivel de conștiență alterat, se recomandă în general efectuarea unei investigații imagistice anterior puncției lombare, pentru a exclude o masă lezionară intracraniană mare. Dacă se suspectează meningită, hemocultura și administrarea de antibiotice preced de obicei investigația imagistică.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL COMEI

(Tabelul 34-1) Cauzele comei pot fi împărțite în trei mari categorii: fără semne neurologice focale (ex. encefalopatii metabolice și toxice), sindroamele de meningită, caracterizate prin febră sau rigiditate nucală și exces de celule în lichidul rahidian (ex. meningită bacteriană, hemoragie subarahnoidiană) și afecțiunile asociate cu semne focale accentuate (ex. accident vascular cerebral, hemoragie cerebrală). În cele mai multe cazuri, coma face parte dintr-o problemă medicală evidentă, precum ingestia de medicamente, hipoxie, accident vascular cerebral, traumatism sau insuficiența hepatică sau renală. Afecțiunile care cauzează comă bruscă includ ingestia de medicamente, hemoragie cerebrală, traumatism, stop cardiac, epilepsie sau embolia arterei bazilare. Coma care apare subacut este de obicei corelată cu o problemă medicală sau neurologică preexistentă sau, mai rar, cu edemul cerebral secundar unei mase tumorale sau de infarct cerebral.

Când boala cerebrovasculară este cauza comei, diagnosticul poate fi dificil. Cele mai frecvente boli sunt (1) hemoragia ganglionilor bazali și talamică (debut acut, dar nu instantaneu, vărsături, cefalee, hemiplegie și semne oculare caracteristice), (2) hemoragie pontină (debut brusc, pupile punctiforme, pierderea reflexului oculomotor și a

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 34-1

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL COMEI

1. Afecțiuni care nu determină semne neurologice focale sau de lateralizare, de obicei cu funcțiile trunchiului cerebral normale; CT și conținutul celular al LCR sunt normale
   a. Intoxicații: alcool, medicamente sedative, opiacee etc.
   b. Tulburări metabolice: anoxie, hiponatremie, hipernatremie, hipercalcemie, acidoză diabetică, hiperglicemie hiperosmolară necetozică, hipoglicemie, uremie, comă hepatică, hipercapnie, criză addisoniană, hipo- și hipertiroidie, deficiență nutrițională profundă
   c. Infecții sistemice severe: pneumonie, septicemie, febră tifoidă, malarie, sindrom Waterhouse-Friderichsen
   d. Șoc de orice etiologie
   e. Status postconvulsiv, status epilepticus, epilepsie subclinică
   f. Encefalopatie hipertensivă, eclampsie
   g. Hipertermie, hipotermie severe
   h. Contuzii
   i. Hidrocefalie acută
2. Boli care determină iritație meningeală cu sau fără febră și cu exces de leucocite sau hematii în LCR, de obicei fără semne cerebrale sau de trunchi cerebral focale sau de lateralizare; TC sau IRM nu indică masă lezională
   a. Hemoragie subarahnoidiană prin ruperea unui anevrism, malformație arteriovenoasă, traumatism
   b. Meningită bacteriană acută
   c. Encefalită virală
   d. Altele: embolie grăsoasă, embolie colesterolică, meningită carcinomatoasă și limfomatoasă etc.
3. Afecțiuni care determină semne de trunchi cerebral focale sau cerebrale de lateralizare. Cu sau fără modificări ale LCR; TC și IRM anormale
   a. Hemoragie (ganglioni bazali, talamus) sau infarct (teritoriul mare al arterei cerebrale medii) la nivelul unei emisfere cu compresie secundară de trunchi cerebral
   b. Infarct de trunchi cerebral cauzat de tromboza sau embolia arterei bazilare
   c. Abces cerebral, empiem subdural
   d. Hemoragie epidurală și subdurală, contuzie cerebrală
   e. Tumoră cerebrală cu edem peritumoral
   f. Hemoragie și infarctizare cerebeloasă și pontină
   g. Leziune cerebrală traumatică extinsă
   h. Comă metabolică (vezi mai sus) cu leziune focală preexistentă
   i. Altele; tromboză de venă corticală, encefalită herpetică, emboli cerebrali multipli din cauza endocarditei bacteriene, leucoencefalită hemoragică acută, encefalomielită diseminată (postinfecțioasă) acută, purpură trombocitopenică trombotică, vasculită cerebrală, gliomatoză cerebrală, apoplexie pituitară, limfom intravascular etc.

Abreviere: LCR, lichid cefalorahidian.

reacției corneene, bobbing ocular, postură, hiperventilație și transpirație excesivă), (3) hemoragie cerebeloasă (cefalee occipitală, vărsături, privire fixată și incapacitate de ortostatism), (4) tromboza arterei bazilare (prodrom neurologic sau perioade de atenționare, diplopie, dizartrie, vărsături, anomalii ale mișcărilor oculare și ale reacției corneene, pareza asimetrică a membrelor) și (5) hemoragie subarahnoidiană (comă precipitată după cefalee și vărsături). Cel mai frecvent accident vascular cerebral, infarctul în teritoriul arterei cerebrale medii, nu cauzează în general comă, dar edemul ce înconjoară infarctizările mari se poate extinde în primele câteva zile și poate acționa ca o masă lezională.

Sindromul de hidrocefalie acută însoțește multe boli intracranicne, în special hemoragia subarahnoidiană. Este caracterizat prin cefalee și uneori vărsături care pot progresa rapid spre comă cu postura în extensie a membrelor, semn Babinski bilateral, mioză areactivă și afectarea mișcărilor oculocefalice verticale.

Dacă anamneza și examinarea nu indică o cauză a comei, este necesară informația obținută prin CT și IRM. Majoritatea cauzelor medicale de comă pot fi stabilite fără o investigație neuroimagistică. Uneori, rezultatele imagisticii pot fi înșelătoare, precum descoperirea unui hematom subdural mic sau accidente vasculare cerebrale vechi, dar coma pacientului să fie cauzată de o intoxicație.

MOARTEA CEREBRALĂ

Aceasta reprezintă starea de încetare a funcțiilor cerebrale, cu conservarea activității cardiace și menținerea funcțiilor somatice prin mijloace artificiale. Este singurul tip de leziune cerebrală recunoscut ca echivalent decesului. Pentru diagnosticul morții cerebrale au fost avansate mai multe seturi de criterii și este esențială aderarea la aceste standarde stabilite de comunitatea medicală locală. Criteriile ideale sunt simple, pot fi evaluate la patul bolnavului și nu permit riscul erorii diagnostice. Ele conțin trei elemente esențiale: (1) distrugerea corticală extinsă, reflectată prin coma profundă și lipsa răspunsului la toate formele de stimulare, (2) leziunea globală a trunchiului cerebral, demonstrată prin absența reacțiilor pupilare fotomotorii și prin pierderea reflexelor oculovestibular și corneean, și (3) distrugerea bulbului rahidian, manifestată prin apnee completă. Frecvența cardiacă este invariabilă și nu răspunde la atropină. Diabetul insipid este deseori prezent, dar se poate dezvolta la ore sau zile după alte semne clinice de moarte cerebrală. Pupilele sunt de obicei de dimensiuni medii, dar pot fi midriatice; nu trebuie, în orice caz, să fie mioticе. Pierderea reflexelor tendinoase profunde nu este necesară, deoarece măduva spinării rămâne funcțională. Semnele Babinski sunt, în general, absente și răspunsul degetului de la picior este deseori flexor.

Demonstrația că apneea este cauzată de leziune medulară ireversibilă necesită ca P_{CO_2} să fie suficient de mare pentru a stimula respirația în timpul testului de respirație spontană.

Scanned with OKEN Scanner

Testul de apnee poate fi realizat în siguranță prin folosirea oxigenării difuze anterior îndepărtării ventilatorului. Aceasta este îndeplinită de preoxigenare cu 100% oxigen, susținută în timpul testului prin oxigen administrat printr-o canulă traheală. Tensiunea CO_2 crește cu 0,3-0,4 kPa/min (2-3 mmHg/min) în timpul apneei. La sfârșitul perioadei de observație, de obicei câteva minute, P_{CO_2} arterială trebuie să fie cel puțin >6,6-8 kPa(50-60 mmHg) pentru ca testul să fie valid. Apneea este confirmată dacă nu a fost observat niciun efort respirator în prezența P_{CO_2} crescute suficient. Alte tehnici, inclusiv administrarea de CO_2 pentru accelerarea testului, sunt folosite în circumstanțe speciale. Testul este de obicei oprit dacă există instabilitate cardiovasculară severă.

O EEG izoelectrică poate fi folosită drept test de confirmare pentru leziunea cerebrală totală. Scintigrafia cerebrală cu radionuclizi, angiografia cerebrală sau evaluările cu eco Doppler transcranian pot fi, de asemenea, incluse pentru a demonstra absența fluxului cerebrovascular, dar nu au fost corelate extensiv cu modificări patologice.

Posibilitatea depresiei profunde a sistemului nervos, indusă de medicamente sau hipotermie, trebuie exclusă și este de dorit o anumită perioadă de observație, de obicei 6-24 de ore, în timpul căreia semnele clinice ale morții cerebrale sunt susținute. Este de preferat amânarea testelor clinice pentru cel puțin 24 de ore, dacă stopul cardiac a determinat moartea cerebrală sau dacă boala cauzatoare nu este cunoscută.

Deși în societatea vestică este larg acceptat faptul că aparatul ventilator poate fi deconectat de la un pacient în moarte cerebrală, frecvent apar probleme din cauza slabei comunicări și a pregătirii inadecvate a familiei de către clinician. Practica medicală rezonabilă, în mod ideal cu acordul familiei, permite îndepărtarea suportului ventilator sau transferul în afara unității de terapie intensivă a pacienților care nu sunt în moarte cerebrală, dar ale căror afecțiuni neurologice sunt, cu toate acestea, fără speranță.

TRATAMENT Coma

Obiectivul imediat la un pacient comatos este prevenirea lezării ulterioare a sistemului nervos. Hipotensiunea arterială, hipoglicemia, hipercalcemia, hipoxia, hipercapnia și hipertermia trebuie corectate rapid. Calea aeriană orofaringiană este adecvată pentru a păstra faringele deschis la un pacient somnolent care respiră normal. Intubația traheală este indicată dacă există apnee, obstrucția căilor respiratorii superioare, hipoventilație sau emeză sau dacă pacientul este pasibil de aspirație din cauza comei. Ventilația mecanică este necesară dacă există hipoventilație sau necesitatea de a induce hipocapnie în scopul scăderii PIC. Dacă există posibilitatea de supradoză de narcotice sau hipoglicemie, se stabilește accesul *i.v.* și se administrează naloxonă și dextroză; tiamina este administrată împreună cu glucoza pentru evitarea provocării bolii Wernicke la pacienții malnutriți. În cazurile de suspiciune de tromboză bazilară cu ischemia trunchiului cerebral, sunt deseori utilizate heparina *i.v.* sau un agent trombolitic, după ce hemoragia cerebrală a fost exclusă de o investigație neuroimagistică. Fizostigmina poate trezi pacienții cu supradoză medicamentoasă de tip anticolinergic, dar trebuie folosită doar cu monitorizare atentă; mulți clinicieni consideră că trebuie utilizată doar pentru tratarea aritmiilor cardiace asociate cu supradoze de anticolinergice. Folosirea antagoniștilor benzodiazepinelor oferă unele perspective de ameliorare după supradoza de medicamente somnifere și are beneficii temporar în encefalopatia hepatică.

Administrarea soluțiilor hipotone trebuie monitorizată atent în orice boală cerebrală acută severă, din cauza potențialului de exacerbare a edemului cerebral. Leziunile spinale cervicale nu trebuie căutate în exces, mai ales înaintea încercării de intubare sau evaluare a răspunsurilor oculocefalice. Febra sau meningismul indică necesitatea urgentă de examinare a LCR pentru diagnosticarea meningitei. Dacă puncția lombară, în caz de suspiciune de meningită, este întârziată, poate fi administrat un antibiotic precum o cefalosporină de generația a treia, preferabil după obținerea hemoculturilor. Managementul hipertensiunii intracraniene este discutat în Cap. 35.

PROGNOSTICUL

Oricine speră să evite prognosticul angoasant al unui pacient rămas cu dizabilitate severă sau în stare vegetativă. Prognosticul uniform rezervat al stării vegetative persistente a fost deja menționat. Copiii și adulții tineri pot avea manifestări clinice precoce de rău augur, cum ar fi reflexele anormale de trunchi cerebral, și totuși se recuperează; temporizarea oferirii unui prognostic la acest grup de pacienți este înțeleaptă. Comele metabolice au de departe un prognostic mai bun decât cele traumatice. Toate sistemele de estimare a prognosticului la adulți trebuie luate ca aproximări, iar raționamentul medical trebuie temperat de factori precum vârsta, boli sistemice subiacente și afecțiuni medicale generale. În încercarea de a colecta informații de prognostic de la un număr mare de pacienți cu leziuni craniene, a fost concepută scala comei Glasgow (GCS); empiric, ea are valoare predictivă în cazurile de traumatism cerebral. Pentru coma anoxică și cea metabolică, semnele clinice, precum reacțiile pupilare și motorii după o zi, 3 zile și o săptămână, au demonstrat valoare predictivă (Fig. 35-4). Alte studii sugerează că absența reacției corneene poate avea cea mai importantă valoare de discriminare. Absența undelor corticale ale potențialelor evocate somato-senzitive

s-a dovedit a fi, de asemenea, un indicator puternic de prognostic slab în coma de orice cauză.

Au existat progrese recente care demonstrează prin imagistică funcțională păstrarea anumitor abilități cognitive la pacienții vegetativi și cu conștiență minimă. Într-o serie de cazuri, aproximativ 10% din acești pacienți pot fi antrenați pentru activarea lobilor frontal sau temporal ca răspuns la cererile unui examinator care imaginează anumite sarcini vizualo-spațiale. Într-un caz, a putut fi stabilită o formă rudimentară de comunicare unidirecțională. Există, de asemenea, rapoarte ale unui număr limitat de pacienți cu ameliorarea funcțiilor cognitive prin implantarea electrozilor care stimulează talamusul. Este prudentă evitarea generalizărilor acestor experimente.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 35

TERAPIA INTENSIVĂ NEUROLOGICĂ, INCLUSIV ÎN ENCEFALOPATIA HIPOXIC-ISCHEMICĂ ŞI HEMORAGIA SUBARAHNOIDIANĂ

J. Claude Hemphill, III ■ Wade S. Smith ■ Daryl R. Gress

Afecţiunile neurologice potenţial letale pot fi cauzate de o tulburare primară ce afectează orice regiune a neuraxisului sau pot apărea ca o consecinţă a unei boli sistemice, precum insuficienţă hepatică, insuficienţă multiplă de organe sau stop cardiac (**Tabelul 35-1**). Terapia intensivă neurologică se concentrează asupra conservării ţesutului nervos şi prevenţiei leziunilor cerebrale secundare produse de ischemie, edem şi hipertensiune intracraniană (HTIC). Managementul altor sisteme se realizează concomitent şi poate fi modificat pentru a menţine concentrarea generală pe tulburările neurologice.

FIZIOPATOLOGIE

Edemul cerebral

Tumefacţia sau edemul ţesutului cerebral apare în cazul multor tipuri de leziuni cerebrale. Cele două tipuri principale de edem sunt vasogen şi citotoxic. *Edemul vasogen* se referă la influxul de lichide şi solviţi în creier prin bariera hematoencefalică (BHE) incompetentă. În cazul vascularizaţiei cerebrale normale, joncţiunile endoteliale strânse asociate cu astrocitele creează o barieră impermeabilă (BHE), prin care accesul în interstiţiul cerebral depinde de mecanismele de transport specifice. Bariera hematoencefalică poate fi compromisă de ischemie, traumatisme, infecţii şi dereglări metabolice. Tipic, edemul cerebral vasogen se dezvoltă rapid după leziune. *Edemul citotoxic* se referă la turgescenţa celulară şi apare în diverse cazuri, inclusiv ischemie şi traumatism cerebral. Turgescenţa astrocitară precoce reprezintă un semn specific de ischemie. Edemul cerebral semnificativ clinic reprezintă de obicei o combinaţie de componente vasogene şi celulare. Edemul poate duce la hipertensiune intracraniană, precum şi la modificări tisulare şi deplasări cerebrale prin procese focale (Cap. 34). Aceste modificări tisulare pot determina leziuni prin distensie şi compresie mecanică, pe lângă ischemia cauzată de perfuzia insuficientă, consecinţă a hipertensiunii intracraniene.

Cascada ischemică şi leziunile celulare

Când furnizarea substraturilor nutritive, în principal oxigenul şi glucoza, este inadecvată pentru susţinerea funcţionării celulare, este declanşată o serie de reacţii biochimice interdependente, cunoscută drept *cascada ischemică*. Eliberarea aminoacizilor excitatori, în special glutamat, conduce la influxul ionilor de calciu şi sodiu, ce perturbă homeostazia celulară. Nivelul crescut al concentraţiei calciului intracelular poate activa proteazele şi lipazele, ce duc la rândul lor la peroxidarea lipidelor şi leziuni membranare mediate de radicalii liberi. Rezultă edemul citotoxic şi în final se produc moartea celulară prin necroză şi infarctizarea tisulară. Această cale către moartea celulară ireversibilă este frecventă în accidentul vascular cerebral ischemic, ischemia cerebrală globală şi traumatismele cranio-cerebrale. *Penumbra* se referă la zonele de ţesut cerebral ischemic încă neafectate de infarctizare ireversibilă, ceea ce înseamnă că aceste regiuni pot fi salvate dacă ischemia este tratată. Factorii care pot exacerba leziunile cerebrale ischemice includ hipotensiunea ischemică şi hipoxia, care mai departe reduc transportul de elemente nutritive la ţesutul cerebral vulnerabil, şi febra, convulsiile şi hiperglicemia, care pot creşte metabolismul celular, depăşind procesele compensatorii. Din punct de vedere clinic, aceste evenimente sunt cunoscute şi ca *leziuni cerebrale secundare*, deoarece duc la exacerbarea leziunii cerebrale primare. Prevenirea, identificarea şi tratamentul leziunilor cerebrale secundare constituie obiectivele fundamentale ale managementului.

O cale alternativă de lezare celulară este *apoptoza*. Acest proces implică moartea celulară programată, care poate apărea în caz de accident vascular cerebral ischemic, ischemie cerebrală globală, traumatism cranian şi posibil hemoragie

TABELUL 35-1

TULBURĂRILE NEUROLOGICE ÎN AFECȚIUNILE CRITICE

LOCALIZAREA ÎN NEVRAX	SINDROM
Sistemul nervos central	
Creier: Emisferele cerebrale	Encefalopatie globală Delir Stare septică Insuficiență de organ – hepatică, renală Medicamentoasă – sedative, hipnotice, analgezice, blocante de receptori H2, antihipertensive Supradoză de droguri Tulburări electrolitice – hiponatremie, hipoglicemie Hipotensiune/hipoperfuzie Hipoxie Meningită Hemoragie subarahnoidiană Boala Wernicke Crize epileptice – status postictal sau nonconvulsiv Encefalopatie hipertensivă Hipotiroidism – mixedem Deficite focale Accident vascular cerebral ischemic Tumoră Abces, empiem subdural Hematom subdural/epidural
Trunchiul cerebral	Efect de masă și compresie Accident vascular cerebral ischemic, hemoragie intraparenchimatoasă Hipoxie
Măduva spinării	Efect de masă și compresie Hernie de disc Hematom epidural Ischemie – hipotensiune/embolie Abces epidural Traumatism, sindrom medular central
Sistemul nervos periferic	
Nervii periferici	
Axoni	Polineuropatie critică Complicație posibilă a agenților blocanți neuromusculari Tulburări metabolice, uremie, hiperglicemie Efectele medicamentelor – chimioterapice, antiretrovirale
Demielinizare	Sindromul Guillain-Barré Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică
Joncțiunea neuromusculară	Efecte persistente ale blocadei neuromusculare Efectele medicamentelor – aminoglicozide Miastenia gravis, sindromul Lambert-Eaton
Mușchi	Miopatie critică Miopatie septică Miopatie cașectică – cu sau fără atrofie difuză Tulburări electrolitice – hipokalemie/hiperkalemie, hipofosfatemie Miopatie tetraplegică acută

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

intracerebrală. Apoptoza celulară poate fi diferențiată histologic de moartea celulară prin necroză, în cazul ischemiei, și este mediată prin căi biochimice diferite. În prezent, intervențiile pentru prevenția și tratamentul morții celulare apoptotice rămân mai puțin definite decât cele pentru ischemie.

Perfuzia cerebrală și autoreglarea

Țesutul cerebral necesită perfuzie permanentă pentru a asigura un aport corespunzător de substrat nutritiv. Răspunsul hemodinamic cerebral are capacitatea de a menține perfuzia în cazul unui interval mare de valori ale presiunii sangvine sistemice. Presiunea de perfuzie cerebrală (PPC), definită ca valoarea medie a tensiunii arteriale sistemice (TAM) din care se scade PIC, produce forța suficientă pentru circulația prin patul capilar cerebral. *Autoreglarea* se referă la răspunsul fiziologic prin care fluxul sangvin cerebral (FSC) este reglat prin intermediul alterărilor rezistenței cerebrovasculare pentru a menține perfuzia în ciuda unor modificări fiziologice importante precum activare neuronală sau modificări hemodinamice. Dacă presiunea sangvină sistemică scade, perfuzia cerebrală este menținută prin vasodilatarea arteriolelor cerebrale; de asemenea, în caz de hipertensiune se produce vasoconstricție arteriolară pentru a preveni hiperperfuzia, rezultând o perfuzie relativ constantă într-un interval mare de valori ale presiunii sangvine sistemice (Fig. 35-1). Între limitele extreme ale TAM și PPC (crescută sau scăzută), fluxul devine corelat direct cu presiunea de perfuzie. Aceste modificări de autoreglare apar în microcirculație și sunt mediate de vasele sangvine mai mici decât rezoluția celor observate pe angiografie. FSC este de asemenea puternic influențat de pH și $PaCO_2$. FSC crește odată cu hipercapnia și acidoza și scade în hipocapnie și alcaloză. Acestea formează baza utilizării hiperventilației pentru a scădea PIC, iar acest efect asupra PIC este mediat prin scăderea volumului sangvin intracranian. Autoreglarea cerebrală este un proces complex critic pentru menținerea homeostaziei normale cerebrale, care poate fi dereglat focal și imprevizibil în anumite stări patologice, precum traumatism cranian sau ischemie cerebrală focală severă.

Lichidul cefalorahidian și presiunea intracraniană

Conținutul cranian constă în mod esențial din creier, lichidul cefalorahidian (LCR) și sânge. LCR este produs în principal în plexul coroid al fiecărui ventricul lateral, părăsește creierul prin foramenurile Luschka și Magendi și circulă de-a lungul cortexului pentru a fi absorbit în sistemul venos prin sinusul sagital superior. Aproximativ 150 ml de LCR sunt conținuți în ventriculi și în jurul creierului și măduvei spinării; volumul sangvin cerebral este, de asemenea, aproximativ 150 ml. Craniul osos oferă o protecție excelentă pentru encefal, dar permite o toleranță mică pentru volum suplimentar. Creșterile semnificative de volum conduc eventual la o creștere a PIC. Obstrucția circulației LCR, edemul țesutului cerebral sau creșteri de volum din cauza unor tumori sau hematoame pot crește PIC. Nivelurile crescute ale PIC scad perfuzia cerebrală și pot conduce la ischemie tisulară. Ischemia, la rândul ei, poate determina vasodilatație prin mecanisme autoreglatorii cu scopul de a restabili perfuzia cerebrală. Cu toate acestea, vasodilatația mărește și volumul sangvin cerebral, ceea

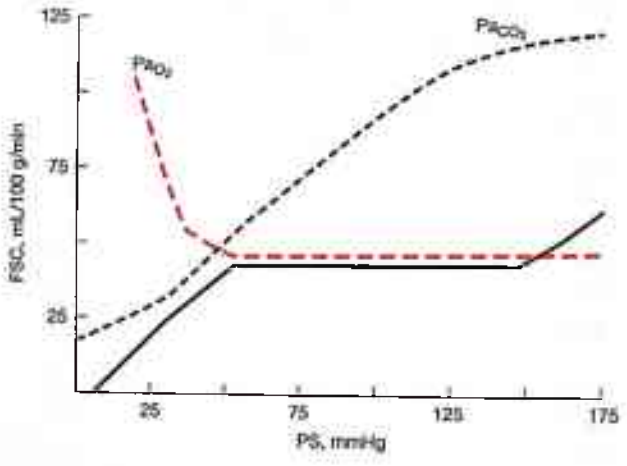


FIGURA 35-1
Autoreglarea fluxului sangvin cerebral (linia continuă). Perfuzia cerebrală este constantă indiferent de intervalul mare de valori ale tensiunii arteriale sistemice. Perfuzia este mărită în cazul hipoxiei sau hipercapniei. PS – presiune sangvină; FSC – flux sangvin cerebral. (Reprodus cu permisiune după HM Shapiro: *Anesthesiology* 43:447, 1975, Lippincott Company.)

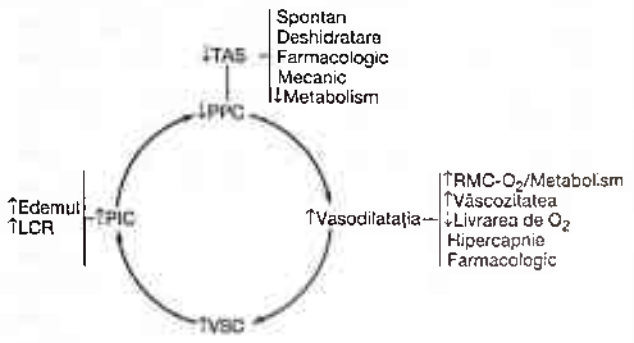


FIGURA 35-2
Ischemia și vasodilatația. Presiunea de perfuzie cerebrală (PPC) scăzută duce la ischemie, vasodilatație, creșterea presiunii intracraniane (PIC) și scăderea suplimentară a PPC, ciclu ce duce la leziuni neurologice ulterioare. VSC, volum sangvin cerebral; RMC, rată metabolică cerebrală; LCR, lichid cefalorahidian; TAS, tensiunea arterială sistolică. (Reprodus cu permisiune după MJ Rosner et al: *J Neurosurg* 83:949, 1995.)

ce crește PIC, scade PPC și provoacă ischemie suplimentară (Fig. 35-2). Acest cerc vicios este observat frecvent în cazul traumatismelor craniene, hemoragiilor intracerebrale masive și infarctelor emisferice mari.

ABORDAREA PACIENTULUI Disfuncția severă a sistemului nervos central

Pacienții în stare critică cu disfuncție severă a sistemului nervos central necesită evaluare și intervenție rapide pentru a limita leziunile cerebrale primare și secundare. Evaluarea neurologică inițială trebuie efectuată concomitent cu stabilizarea parametrilor de bază respiratorii, cardiaci și hemodinamici. În cursul evaluării neurologice în unitatea de terapie intensivă, pot apărea obstacole semnificative, precum intubația endotraheală și folosirea sedativelor sau a agenților paralitici pentru facilitarea procedurilor.

Nivelul de conștiență este afectat frecvent în cazul pacienților în stare critică. Prima preocupare esențială în cadrul evaluării este de a determina legătura cauzală disfuncție - proces difuz, de obicei metabolic, sau proces focal, de obicei structural. Exemple de procese difuze sunt encefalopatiile metabolice induse de insuficiență de organ, supradoză de droguri sau ischemie hipoxică. Procesele focale sunt accidentul vascular hemoragic sau ischemic și traumatismul cranian, în special cu hematoame intracerebrale. Deoarece aceste două categorii de afecțiuni au cauze, tratamente și prognosticuri fundamental diferite, prima preocupare este de a face distincția rapid și corect. Abordarea pacientului comatos este discutată în Cap. 34; etiologiile sunt listate în Tabelul 34-1.

La examinarea neurologică a pacienților cu encefalopatii metabolice, pot fi prezente deficite focale minore. Însă apariția semnelor focale accentuate, precum asimetria pupilară, hemipareza, privirea fixă sau paraplegia sugerează posibilitatea unei leziuni structurale. Toți pacienții cu nivel de conștiență scăzut asociat cu semne focale trebuie investigați neuroimagistic urgent, la fel și toți cei cu comă de etiologie necunoscută. CT este de obicei procedura inițială cea mai adecvată, deoarece se realizează rapid în cazuri critice și dovedește hemoragia, hidrocefalia și modificările tisulare intracraniene. IRM poate oferi informații mai specifice în anumite situații, precum accident vascular cerebral ischemic (imagistica de difuzie, DWI – *diffusion-weighted imaging*) sau tromboză de sinus venos (venografia de rezonanță magnetică, VRM). Orice sugestie de traumatism din anamneza sau examinarea pacientului trebuie să alerteze examinatorul asupra posibilității de leziune medulară cervicală și grăbește evaluarea imagistică promptă prin radiografii, CT sau IRM.

În situații specifice sunt utilizate mai bine alte teste diagnostice, de obicei când evaluările neuroimagistice nu pot revela o leziune structurală sau când etiologia alterării statusului mental rămâne incertă. Electroencefalografia (EEG) poate fi importantă în evaluarea pacienților în stare critică, cu disfuncție cerebrală severă. În cazul encefalopatiei metabolice, EEG arată în mod tipic o încetinire generalizată. Una din cele mai importante utilizări ale EEG este excluderea crizelor epileptice inaparente, în special status epilepticus nonconvulsiv. Crizele continue sau recurente frecvent netratate pot cauza leziuni neuronale, făcând diagnosticul și tratamentul acestora cruciale în cazul acestor pacienți. Puncția lombară (PL) poate fi necesară pentru a exclude procesele infecțioase, iar presiunea de deschidere crescută poate fi un important indiciu pentru tromboza de sinus venos cerebral. În cazul pacienților în comă sau cu encefalopatie profundă, este de preferat să se efectueze o investigație neuroimagistică înainte de PL. Dacă se suspectează meningită bacteriană, se poate efectua puncția sau se pot administra antibiotice empiric înainte de a ști rezultatul testelor diagnostice. Evaluarea de laborator standard a pacienților în stare critică trebuie să includă electroliții serici (în special sodiu și calciu), glucoza, funcțiile hepatică și renală, hemograma și testele de coagulare. La pacienții cu encefalopatie de cauză necunoscută, trebuie realizate analizele toxicologice serice sau urinare. EEG, puncția lombară și alte teste specifice sunt foarte utile în cazul în care nu se cunoaște cu exactitate mecanismul alterării stării de conștiență; testele de rutină nu se efectuează în cazuri clare de accident vascular sau traumatism cranio-cerebral.

Monitorizarea presiunii intracraniene este un element important în cazul anumitor pacienți. În general, pacienții care trebuie luați în considerare pentru monitorizarea PIC sunt cei cu afecțiuni neurologice primare, precum accident vascular sau traumatism cranio-cerebral, cu risc mare de a dezvolta leziuni secundare din cauza creșterii PIC și scăderii PPC. Sunt incluși și cei care prezintă: traumatism cranio-cerebral sever (scorul pe Scala Glasgow - GSC ≤8), alterări tisulare grave în urma accidentului vascular ischemic sau hemoragic supratentorial sau hidrocefalie în urma hemoragiei subarahnoidiene (HSA), hemoragiei intraventriculare sau accident vascular în fosa posterioară. O altă afecțiune în care monitorizarea PIC poate furniza informații importante este insuficiența hepatică fulminantă, în care HTIC se poate trata cu barbiturice sau, în final, cu transplant hepatic. În general, ventriculostomia este de preferat dispozitivelor de monitorizare a PIC, fixate în parenchimul cerebral, deoarece ventriculostomia permite drenajul LCR ca metodă de tratament al HTIC. Monitorizarea PIC parenchimatoasă este mai adecvată la pacienții cu edem difuz și ventriculi mici (poate face ventriculostomia mai dificilă) sau cu coagulopatii (ventriculostomia are un risc mai mare de complicații hemoragice) (Fig. 35-3).

Tratamentul hipertensiunii intracraniene

Creșterea PIC poate apărea într-un număr mare de

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

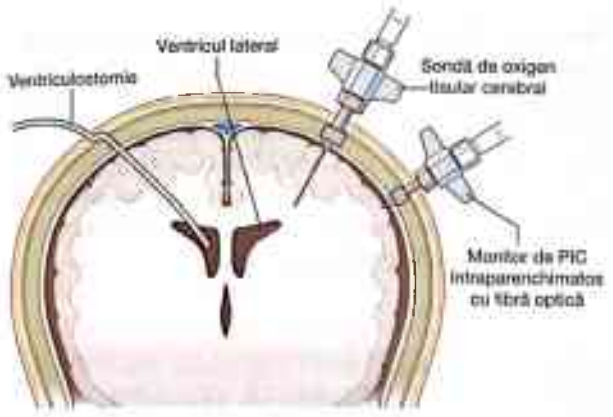


FIGURA 35-3
Presiunea intracraniană şi monitorizarea oxigenării ţesutului cerebral. Ventriculostomia permite drenajul lichidului cefalorahidian pentru a trata hipertensiunea intracraniană. Monitoarele cu fibră optică pentru PCI şi cele pentru oxigenul tisular cerebral sunt securizate cu ajutorul unui şurub care se fixează pe craniu. Fluxul sangvin cerebral şi sondele de microdializă (nu se observă în imagine) pot fi plasate similar cu sonda de oxigen tisular cerebral.

afecţiuni, inclusiv traumatisme craniene, hemoragie intracerebrală, HSA cu hidrocefalie şi insuficienţă hepatică fulminantă. Deoarece LCR şi volumul sangvin pot fi redistribuite iniţial până la momentul în care PIC începe să crească, complianţa intracraniană este sever alterată. În acest moment, orice creştere oricât de mică a volumului de LCR sau sânge intravascular, edemul sau o masă lezională pot duce la creşterea semnificativă a presiunii intracraniene şi la scăderea perfuziei cerebrale. Acesta este un mecanism fundamental al leziunii cerebrale ischemice secundare şi constituie o urgenţă ce necesită atenţie imediată. În general, PIC trebuie menţinută <20 mmHg, iar PPC >60 mmHg.

Intervenţiile de scădere a PIC sunt bazate pe mecanismul subiacent responsabil pentru creşterea acesteia (**Tabelul 35-2**). De exemplu, în hidrocefalia prin HSA, cauza principală a creşterii PIC este afectarea drenării LCR. În această situaţie, drenajul ventricular al LCR pare suficient şi mai adecvat. În cazul traumatismelor cranio-cerebrale şi al accidentelor vasculare, edemul citotoxic este cel mai probabil responsabil, iar folosirea agenţilor osmotici, ca manitolul şi soluţiile saline hipertone, constituie o abordare precoce corectă. După cum e descris mai sus, HTIC mari poate determina ischemie tisulară şi, dacă autoreglarea cerebrală este intactă, vasodilataţia rezultată poate duce la un cerc vicios de înrăutăţire a ischemiei. Paradoxal, administrarea de agenţi vasopresori pentru a creşte presiunea sistemică poate, de fapt, să scadă PIC prin ameliorarea perfuziei, permiţând astfel o vasoconstricţie de autoreglare pe măsură ce ischemia este ameliorată, iar în final volumul sangvin intracranian scade.

TABELUL 35-2
ABORDAREA TERAPEUTICĂ ETAPIZATĂ A HIPERTENSIUNII INTRACRANIENE[a]

Inserarea monitorului PIC – ventriculostomie versus dispozitiv parenchimatos
Obiective generale: menţinerea PIC <20 mmHg şi a PPC ≥60 mmHg
Pentru PIC >20-25 mmHg mai mult de 5 minute

1. Drenajul lichidului cefalorahidian prin ventriculostomie (dacă e montată)
2. Ridicarea capului patului; poziţia capului la jumătate
3. Osmoterapie – manitol 25-100 mg la 4h, cât este necesar (menţinerea osmolarităţii serului <320 mosmol) sau soluţie salină hipertonă (bolus, 30 mL, NaCl 23,4%)
4. Glucocorticoizi – dexametazonă 4 mg la 6h pentru edemul vasogen prin tumori, abces (evitarea administrării în traumatism cranian, accident vascular ischemic sau hemoragic)
5. Sedare (morfină, propofol, midazolam); se adaugă şi paralizie neuromusculară, dacă este necesar (pacientul va necesita intubare endotraheală şi ventilaţie mecanică)
6. Hiperventilaţie – până la $PaCO_2$ 30-35 mmHg
7. Terapie cu agenţi presori – fenilefrină, dopamină sau norepinefrină pentru a menţine TAM adecvată şi a asigura PPC ≥60 mmHg (menţinerea euvolemiei pentru a evita efectele adverse sistemice ale presoarelor)
8. Se iau în considerare terapiile de linia a doua pentru HTIC refractară
   a. Doze mari de barbiturice (coma pentobarbiturică)
   b. Hiperventilaţie agresivă până la $PaCO_2$ <30 mmHg
   c. Hipotermie
   d. Hemicraniectomie

[a] Prin algoritmul de tratament al PIC, se ia în considerare repetarea CT craniene pentru a identifica leziunile de masă care se pretează la evacuare chirurgicală.
Abrevieri: PPC, presiunea de perfuzie cerebrală; LCR, lichid cefalorahidian; TAM, tensiunea arterială medie; $Paco_2$, presiunea parţială arterială a CO_2.

Semnele precoce de hipertensiune intracraniană includ somnolenţă şi scăderea nivelului de conştienţă. Explorarea neuroimagistică poate evidenţia edemul şi efectul de masă. Lichidele hipotone administrate *i.v.* trebuie evitate şi se recomandă ridicarea capului patului pacientului. Pacienţii trebuie observaţi cu atenţie pentru a evita riscul de aspiraţie sau compromiterea căilor aeriene, pe măsură ce nivelul de alertă scade. Coma şi modificările pupilare unilaterale sunt semne tardive şi necesită intervenţie imediată. Tratamentul de urgenţă al HTIC este cel mai rapid realizat prin intubare şi hiperventilaţie, ce determină vasoconstricţia şi reduce volumul sangvin cerebral. Pentru a evita declanşarea sau accentuarea ischemiei cerebrale, hiperventilaţia se va realiza pe scurte perioade, până când se poate administra un tratament

definitiv. În plus, efectele hiperventilației asupra PIC sunt de scurtă durată, deseori aproximativ câteva ore, din cauza capacității de tamponare a interstițiului cerebral și creșterilor PIC ce apar în momentele de întrerupere bruscă a hiperventilației. Pe măsură ce nivelul de conștiență scade spre comă, capacitatea de a urmări statusul neurologic al pacientului prin examinare se deteriorează, iar măsurarea PIC devine mult mai importantă. Dacă este montat dispozitivul de ventriculostomie, este posibil drenajul direct al LCR pentru a reduce PIC. În final, în anumite cazuri, pentru hipertensiunea intracraniană refractară se utilizează o doză mare de barbiturice, hemicraniectomia decompresivă sau hipotermia, deși au efecte secundare semnificative și nu au dovedit îmbunătățirea prognosticului.

Leziuni cerebrale secundare Pacienții cu leziuni cerebrale primare, cauzate fie de traumatism, fie de accident vascular cerebral, prezintă riscul de a dezvolta leziune cerebrală ischemică secundară. Deoarece acestea pot fi un determinant important al prognosticului rezervat, strategiile de minimizare a lor sunt parte integrantă a terapiei intensive pentru toți pacienții. Deoarece HTIC poate duce la ischemie secundară, cele mai multe leziuni cerebrale secundare sunt mediate prin intermediul altor evenimente clinice ce exacerbează cascada ischemică deja inițiată de leziunea cerebrală primară. Episoadele de leziuni secundare cerebrale nu sunt, de obicei, asociate cu agravarea stării neurologice. Mai degrabă, conduc la o leziune cumulativă, ce limitează vindecarea finală și se manifestă printr-o rată de mortalitate mai mare, sau la agravarea prognosticului funcțional pe termen lung. Astfel, este importantă monitorizarea atentă a semnelor vitale, ca și intervenția precoce pentru prevenirea ischemiei secundare. Evitarea hipotensiunii și a hipoxiei este esențială, deoarece evenimentele hipotensive semnificative (TAS <90 mmHg) de până la 10 minute pot influența negativ rezultatul după un traumatism cranio-cerebral. Chiar și la pacienții cu accident vascular sau traumatism cranian care nu necesită monitorizarea PIC, se justifică atenția pentru perfuzia cerebrală adecvată. Hipoxia (saturația în oxigen la puls-oximetrie <90%), în special în combinație cu hipotensiunea arterială, duce de asemenea la leziune cerebrală secundară. În același mod, febra și hiperglicemia agravează ischemia experimentală și sunt asociate cu înrăutățirea stării clinice după AVC și traumatism cranian. Controlul agresiv al febrei cu scopul de a stabili normotermia este obligatoriu, dar poate fi dificil de obținut cu medicație antipiretică și pături de răcire. Valoarea dispozitivelor mai noi de control al temperaturii suprafeței corpului sau intravasculare pentru managementul febrei refractare este în curs de cercetare. Utilizarea insulinei în perfuzie *i.v.* pentru controlul hiperglicemiei este încurajată, deoarece permite reglarea mult mai bună a glicemiei decât insulina *s.c.* Scopul rezonabil este menținerea glicemiei <7,8 mmol/L (<140 mg/dL), deoarece episoadele de hipoglicemie par dăunătoare în aceeași măsură și țintele optime rămân incerte. Noile instrumente de monitorizare cerebrală care permit evaluarea continuă a presiunii oxigenului tisular cerebral, FSC și metabolismului (prin microdializă) pot îmbunătăți mai departe managementul leziunii cerebrale secundare.

AFECȚIUNI ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL CE NECESITĂ TERAPIE INTENSIVĂ

ENCEFALOPATIA HIPOXIC-ISCHEMICĂ

Aceasta apare printr-un aport scăzut de oxigen către creier, din cauza hipotensiunii sau a insuficienței respiratorii. Cauzele pot fi infarct miocardic, stop cardiac, șoc, asfixie, paralizie respiratorie și intoxicație cu monoxid de carbon sau cianuri. În anumite cazuri, hipoxia poate fi predominantă. Intoxicația cu monoxid de carbon sau cianuri este cunoscută ca *hipoxie histotoxică*, deoarece produce alterări directe ale lanțului respirator.

Manifestări clinice

Grade ușoare de hipoxie pură, așa cum apar la altitudini mari, pot produce afectarea gândirii, neatenție, necoordonare motorie și, câteodată, euforie. Însă, în cazul ischemiei hipoxice, cum apare în stopul circulator, conștiența se pierde în câteva secunde. Dacă circulația este restabilită în 3-5 minute, se poate produce recuperare totală, dar dacă hipoxia-ischemia durează mai mult de 3-5 minute, există de obicei un grad de afectare cerebrală permanentă. Cu excepția cazurilor extreme, este dificil de apreciat gradul exact al ischemiei hipoxice, iar unii pacienți își pot reveni complet chiar după 8-10 minute de ischemie cerebrală globală. Diferența dintre hipoxia pură și cea ischemică este importantă, deoarece o valoare a PaO_2 chiar mai mică de 20 mmHg poate fi bine tolerată dacă apare gradat, iar presiunea sangvină normală este menținută, dar scurte durate de absență sau de reducere accentuată a circulației cerebrale pot conduce la afectări permanente.

Examinarea clinică la diferite momente după afectarea hipoxică-ischemică (în special stop cardiac) este utilă pentru evaluarea prognosticului neurologic pe termen lung. Prognosticul este mai bun în cazul pacienților cu funcțiile trunchiului cerebral intacte, indicate de reacțiile pupilare fotomotorii normale și reflexele oculocefalic (ochi de păpușă), oculovestibular (caloric) și corneean intacte. (**Fig. 35-4**). Absența acestor reflexe și prezența persistentă a midriazei fixe reprezintă semne de prognostic grav. Un prognostic sumbru în cazul comei hipoxic-ischemice este determinat de absența reflexului pupilar fotomotor sau de un răspuns motor extensor sau absent la durere în a treia zi

Scanned with OKEN Scanner

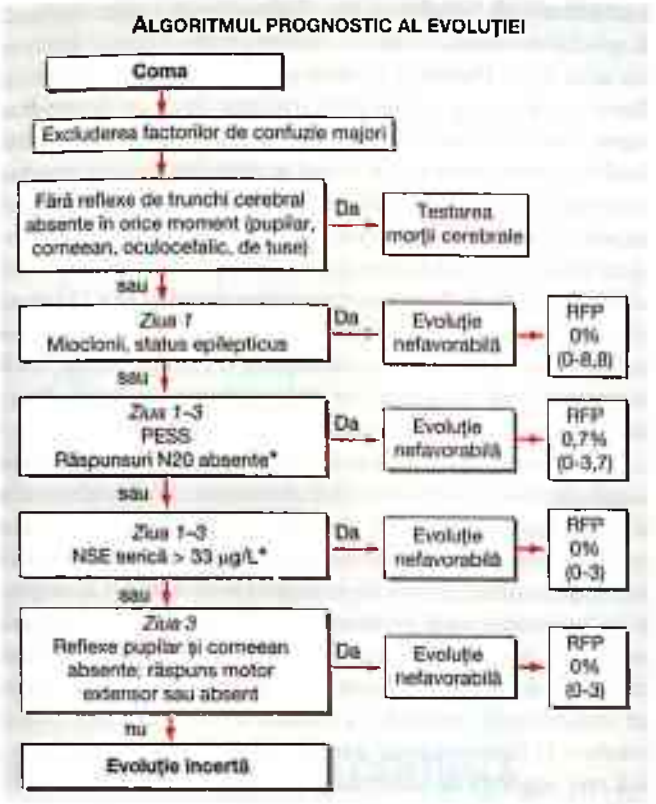


FIGURA 35-4

Prognosticul evoluției pacienților comatoși care supraviețuiesc după resuscitare cardiopulmonară. Numerele dintre paranteze reprezintă intervalele de încredere 95%. Factorii de confuzie pot fi sedativele sau agenții blocanți neuromusculari, terapia prin hipotermie, insuficiența de organ sau șocul. Testele marcate cu * pot să nu fie disponibile la timp sau în mod standardizat. PESS, potențiale evocate somatosenzoriale; NSE, enolaza neurospecifică; RFP, rată fals-pozitivă. (Din EFM Wijdicks et al: *Neurology* 67:203, 2006; cu permisiune.)

după producerea leziunii. Din punct de vedere electrofiziologic, absența bilaterală a componentei N20 a potențialului evocat somatosenzoriale (PESS) în primele zile este, de asemenea, un semn de gravitate. Nivelul seric extrem de crescut al biomarkerului enolaza neuron-specifică (NSE) >33 µg/L este indicator al lezării cerebrale după resuscitarea dintr-un stop cardiac și prezice un rezultat slab. În prezent, nivelurile de PESS și NSE pot fi dificil de obținut în timp util, deoarece testarea PESS necesită expertiză substanțială în interpretare și măsurătorile NSE sunt încă nestandardizate. Nu se cunoaște dacă administrarea unei hipotermii ușoare după stop cardiac (vezi „Tratament") va altera utilitatea acestor predictori clinici și electrofiziologici. Consecințele pe termen lung ale encefalopatiei hipoxic-ischemice includ comă persistentă sau stare vegetativă (Cap. 34), demență, agnozie vizuală, parkinsonism, ataxie cerebrală, mioclonie, convulsii și stare amnezică, ce pot fi consecința afectării selective a hipocampului.

FIGURA 35-5

Necroză laminară corticală în encefalopatia hipoxic-ischemică. IRM ponderată T1 postcontrast arată accentuarea corticală în cadrul distribuției lichidului concordantă cu necroza laminară.

Histopatologie

Principalele modificări histologice constau în necroza corticală laminară difuză sau multifocală (Fig. 35-5), aproape invariabil cu implicarea hipocampului. Neuronii CA1 din hipocamp sunt vulnerabili chiar la episoade scurte de ischemie hipoxică, probabil aceasta explică de ce, după stop cardiac de scurtă durată, pot apărea deficite de memorie persistente selective. Pot apărea și zone mici de pierdere neuronală în ganglionii bazali, hipotalamus sau trunchiul cerebral. În anumite cazuri, cicatricile talamice bilaterale extinse pot afecta căile care mediază starea excitativă, această patologie fiind responsabilă de starea vegetativă permanentă. O formă specială de encefalopatie hipoxică-ischemică, infarctul divizat, apare la nivelul teritoriilor distale între arterele cerebrale majore și poate cauza deficite cognitive, agnozie vizuală și slăbiciune mai intensă a grupelor musculare proximale decât a celor distale.

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe antecedente de eveniment hipoxic-ischemic precum stop cardiac. De obicei, este necesară TAS <70 mmHg sau PaO_2 <40 mmHg, deși ambele niveluri absolute, precum și durata expunerii sunt determinanți foarte importanți ai leziunilor celulare. Intoxicația cu monoxid de carbon poate fi confirmată prin dozarea carboxihemoglobinei și este sugerată de culoarea roșiatică a tegumentului, deși ultima este o manifestare clinică inconstantă.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT Encefalopatia hipoxic-ischemică

Tratamentul ar trebui direcționat către restabilirea funcției cardiorespiratorii normale. Acesta include asigurarea căilor respiratorii libere, a oxigenării și ventilației adecvate, și restaurarea perfuziei cerebrale prin resuscitare cardiopulmonară, administrare de vasoconstrictoare sau lichide ori stimulare cardiacă. Hipotermia poate ținti cascada de leziuni neuronale și are proprietăți neuroprotectoare substanțiale la modelele experimentale de afectare cerebrală. În două studii, hipotermia moderată (33°C) a îmbunătățit rezultatul funcțional în cazul pacienților ce rămân comatoși după resuscitarea din stopul cardiac. Tratamentul a fost instituit la câteva minute de la resuscitarea cardiacă și a continuat 12 ore într-un studiu și 24 de ore în al doilea. Complicațiile potențiale ale hipotermiei sunt coagulopatia și riscul crescut de infecție. Pe baza acestor studii, Comitetul Internațional de Resuscitare a emis o declarație de recomandare în 2003: „Pacienții adulți inconștienți, cu circulație spontană după stop cardiac extraspitalicesc ar trebui răciți până la 32-34°C timp de 12-24 de ore, în situațiile în care ritmul inițial a fost fibrilație ventriculară".

Intoxicația gravă cu monoxid de carbon poate fi tratată cu oxigen hiperbar. Anticonvulsivantele sunt și ele necesare pentru a controla convulsiile, cu toate că nu se administrează profilactic. Mioclonia posthipoxică poate răspunde la adminstrarea orală de clonazepam în doză de 15-30 mg pe zi sau valproat în doze de 300-120 mg divizate de-a lungul zilei. Statusul epileptic mioclonic în primele 24 de ore de la primul stop circulator reprezintă un element de gravitate, chiar dacă convulsiile sunt controlabile.

De asemenea, intoxicația cu monoxid de carbon sau cu cianuri poate produce encefalopatie tardivă. Modificările clinice mici sunt evidente când pacientul își recapătă cunoștința, dar poate apărea sindrom parkinsonian caracterizat prin akinezie și rigiditate fără tremor. Simptomele se pot agrava în următoarele luni, însoțite de dovada afectării ganglionilor bazali, observată pe CT sau IRM.

ENCEFALOPATIILE METABOLICE

Alterarea statusului mental, descrisă variat și sub forma confuziei, delirului, dezorientării și encefalopatiei, este prezentă la mulți pacienți în stare gravă din unitatea de terapie intensivă. Pacienții mai vârstnici sunt în special vulnerabili la delir, stare confuzională caracterizată prin alterarea percepției, halucinații frecvente, delir și tulburări ale somnului. Acestea sunt adesea atribuite efectelor medicamentelor, lipsei de somn, durerii și anxietății. Prezența delirului este asociată cu agravarea evoluției la pacienții în stare critică, chiar și la cei fără patologie a sistemului nervos central identificabilă, precum accident vascular cerebral sau traumatism cranian. La acești pacienți, cauza delirului este deseori multifactorială, rezultând din disfuncție de organ, sepsis și în special folosirea medicamentelor contra durerii, agitației sau anxietății. Pacienții în stare gravă sunt adesea tratați cu diverse sedative și analgezice, inclusiv opiacee, benzodiazepine, neuroleptice și sedative anestezice, precum propofol. Studii recente arată că, în cazul acestor pacienți ce necesită sedare, utilizarea α_2-agoniștilor, precum dexmedetomidina, reduce delirul și scurtează perioada de ventilație mecanică în comparație cu benzodiazepinele, precum lorazepamul sau midazolamul. Prezența membrilor familiei în UTI poate ajuta la calmarea și orientarea pacienților agitați, iar în cazuri severe, doze mici de neuroleptice (ex. haloperidol 0,5-1 mg) pot fi utile. Strategiile actuale se concentrează pe limitarea folosirii sedativelor când aceasta este sigură.

În secția de terapie intensivă, predomină câteva cauze metabolice ale modificării stării de conștiență. Encefalopatia hipercapnică se însoțește de cefalee, confuzie, stupor sau comă. Sindromul de hipoventilație apare mai frecvent la pacienții cu antecedente de retenție cronică de CO_2 ce primesc oxigenoterapie pentru emfizem sau boală pulmonară cronică (Cap. 22). Creșterea nivelului $PaCO_2$ duce la narcoză cu dioxid de carbon și poate avea un efect anestezic direct, iar vasodilatația cerebrală ca urmare a creșterii Pa_{CO2} poate conduce la hipertensiune intracraniană. Encefalopatia hepatică este sugerată de asterixis și poate apărea în insuficiența hepatică cronică sau insuficiența hepatică acută fulminantă. Atât hiperglicemia, cât și hipoglicemia pot cauza encefalopatie, la fel ca hiponatremia și hipernatremia. Confuzia, afectarea mișcărilor oculare și mersul ataxic sunt semne caracteristice pentru boala Wernicke acută (vezi mai jos).

ENCEFALOPATIA ASOCIATĂ STĂRII SEPTICE

Patogeneză

În cazul pacienților cu sepsis, răspunsul sistemic la agenții infecțioși duce la eliberarea mediatorilor inflamatori în circulație, ce contribuie la encefalopatie. Boala gravă, în asociere cu sindromul răspunsului inflamator sistemic (SIRS), duce la insuficiența multiplă de organe. Acest sindrom poate să apară și în cazul unei infecții aparente, arsuri grave sau traumatism chiar și fără identificarea cu exactitate a agentului infecțios. Mulți pacienți cu SIRS dezvoltă encefalopatie fără o explicație clară. Această stare este cunoscută și ca encefalopatie asociată sepsisului. În timp ce mediatorii specifici care conduc la disfuncție neurologică rămân nesiguri, este clar că encefalopatia nu este rezultatul simplu al deranjamentelor metabolice ale insuficienței multiple de organe. Citokinele IL1, IL2, IL6 și factorul de necroză tumorală (TNF) sunt considerate a juca un rol extrem de important în cadrul acestui sindrom.

Diagnostic

Acest tip de encefalopatie se prezintă clinic ca o disfuncție cerebrală difuză, fără semne focale importante. Confuzia, dezorientarea, agitația și fluctuațiile nivelului de alertă sunt tipice. În cazurile mai profunde, în special în

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

cazul compromiterii hemodinamice, nivelul de alertă poate să scadă și mai mult, câteodată ducând chiar la comă. Pot fi observate hiperreflexia sau semnele de deconectare frontală, precum reflexul de prindere. Pot apărea mișcări anormale precum tremor, mioclonie sau asterixis. Encefalopatia asociată sepsisului este destul de frecventă, apărând la majoritatea pacienților cu stare septică și insuficiență multiplă de organe. Diagnosticul este uneori dificil, deoarece există multiple cauze potențiale ale disfuncției neurologice la pacienții în stare critică și necesită excluderea cauzelor structurale, metabolice, toxice și infecțioase (meningită, encefalită). Rata de mortalitate a pacienților cu encefalopatie asociată cu stare septică atât de severă, încât să producă stare comatoasă se apropie de 50%, chiar dacă aceasta reflectă, de fapt, severitatea bolii critice de bază și nu este un rezultat direct al encefalopatiei. Pacienții care decedează din cauza sepsisului sever sau șocului septic pot avea niveluri crescute de biomarker S-100β și modificări neuropatologice, precum apoptoză neuronală și leziuni cerebrale ischemice. Însă tratarea cu succes a afecțiunii de bază conduce aproape întotdeauna la rezoluția completă a encefalopatiei, dizabilitatea cognitivă profundă pe termen lung fiind neobișnuită.

MIELINOLIZA PONTINĂ CENTRALĂ

Această afecțiune se prezintă, de obicei, într-o manieră foarte gravă, ca tetraplegie și paralizie pseudobulbară. Factorii predispozanți includ boală severă preexistentă sau deficiențe nutriționale: majoritatea cazurilor sunt asociate cu corectarea rapidă a hiponatremiei sau cu stări hiperosmolare. Histopatologia constă din demielinizare, dar fără inflamație la baza punții, cu relativa cruțare a axonilor și celulelor nervilor. IRM este utilă în stabilirea diagnosticului (Fig. 35-6) și poate, de asemenea, să identifice forme parțiale care se prezintă ca și confuzie, dizartrie și/sau tulburări ale conjugării privirii, dar fără tetraplegie. Cazurile ocazionale prezintă și leziuni în afara trunchiului cerebral. Ghidurile terapeutice pentru restaurarea hiponatremiei severe trebuie să se concentreze asupra corecției gradate, de exemplu, până ≤ 10 mmol/L (10 meq/L) în 24 de ore și 20 mmol/L (20meq/L) în 48 de ore.

FIGURA 35-6
Mielinoliză pontină centrală. IRM axială ponderată T2 la nivelul punții ce relevă o zonă simetrică cu o creștere anormală a intensității semnalului la baza cerebelului (*săgeți*).

BOALA WERNICKE

Boala Wernicke este o afecțiune frecventă, dar prevenibilă, ce apare din cauza unei deficiențe de tiamină. În SUA, alcoolicii numără cele mai multe cazuri, dar și cei cu malnutriție prezintă risc din cauza hiperemezei, inaniției, dializei renale, cancerului, SIDA sau, rareori, intervențiilor chirurgicale gastrice. Triada clinică tipică include oftalmoplegie, ataxie și confuzie generalizată. Cu toate acestea, doar o treime din pacienții cu boala Wernicke acută prezintă această triadă. Cei mai mulți sunt profund dezorientați, indiferenți și neatenți, cu toate că prezintă foarte rar delir de agitație legat de sevrajul alcoolic. Dacă afecțiunea nu este tratată, poate duce la stupor, comă sau deces. Anomaliile oculomotorii includ nistagmus orizontal la privirea laterală, paralizie a mușchiului drept laterală (de obicei bilaterală), paralizia conjugată a privirii și rar ptoză. Ataxia mersului rezultă probabil din combinația polineuropatiei, implicării cerebeloase și parezei vestibulare. Pupilele de obicei sunt cruțate, dar pot deveni miotice pe măsură ce boala avansează.

Boala Wernicke este de obicei asociată cu alte manifestări ale bolii de nutriție, precum polineuropatia. Rareori, apare ambliopie sau mielopatie. Tahicardia și hipotensiunea posturală sunt legate de afectarea funcționării sistemului nervos autonom sau coexistența bolii beriberi cardiovasculare. Pacienții care se recuperează prezintă ameliorarea paraliziei oculare la câteva ore după administrarea de tiamină, dar nistagmusul orizontal poate persista. Ataxia se ameliorează mai lent decât anomaliile oculomotorii. Aproximativ jumătate din pacienți se recuperează incomplet; aceștia vor continua să manifeste mers lent, târșâit, cu bază largă de susținere sau imposibilitatea de a umbla în tandem. Apatia, amețeala și confuzia se îmbunătățesc, dar gradual. Pe măsură ce aceste simptome dispar, o stare amnezică legată de amintirile recente poate să devină mai evidentă (*psihoza Korsakoff*). Această psihoză este persistentă; starea mentală reziduală este caracterizată de goluri de memorie, confabulație și afectarea secvențierii temporale.

Histopatologie

Leziunile periventriculare înconjoară ventriculele III, IV, apeductul, cu hemoragii petesiale, în cazurile acute ocazional, și atrofia corpilor mamilari în majoritatea cazurilor cronice. Există frecvent proliferare endotelială, demielinizare și o anumită pierdere neuronală. Aceste modificări pot fi detectate prin IRM (Fig. 35-7). Defectul amnestic este legat de leziuni ale nucleilor talamici dorso-mediali.

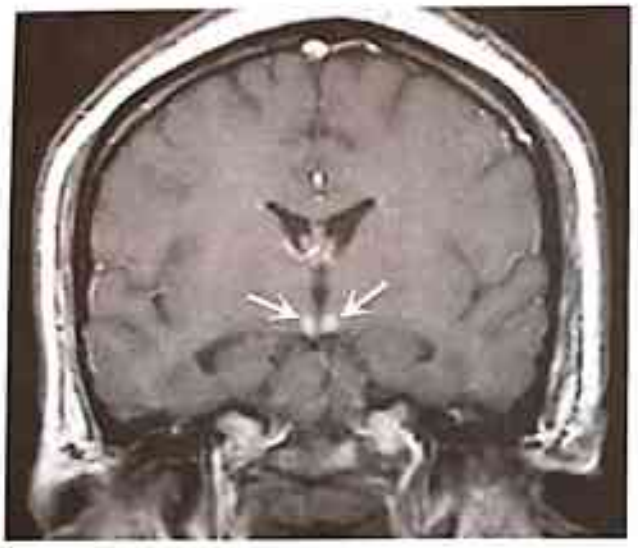


FIGURA 35-7
Boala Wernicke IRM coronală ponderată T1 postcontrast evidențiază accentuare anormală a corpilor mamilari *(săgeți)*, tipică pentru encefalopatia acută Wernicke.

Patogeneză

Tiamina este un cofactor al mai multor enzime, inclusiv transcetolază, piruvat dehidrogenază și α-cetoglutarat dehidrogenază. Deficitul de tiamină produce scăderea difuză a ratei de utilizare a glucozei la nivel cerebral și determină afectare mitocondrială. Glutamatul se acumulează din cauza afectării activității a α-cetoglutarat dehidrogenazei, iar în combinație cu deficiențe energetice poate conduce la distrugere celulară excitotoxică.

TRATAMENT **Boala Wernicke**

Boala Wernicke este o urgență medicală și necesită administrarea imediată de tiamină, în doză de 100 mg *i.v.* sau *i.m.* Această doză ar trebui administrată zilnic până când pacientul poate reveni la o dietă normală și ar trebui instituită înainte de administrarea de soluții cu glucoză *i.v.* Acestea din urmă pot precipita afecțiunea la pacienții anterior neafectați sau pot cauza înrăutățirea rapidă a unei forme precoce de boală. Din aceste motive, tiamina trebuie administrată tuturor pacienților alcoolici ce necesită glucoză parenteral.

AFECȚIUNI CE NECESITĂ TERAPIE INTENSIVĂ ALE SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC

Bolile severe cu afectarea sistemului nervos periferic (SNP) apar în două contexte: boli neurologice primare care necesită intervenții de terapie intensivă, precum intubația sau ventilația mecanică și (2) manifestări secundare la nivelul SNP ale bolii critice sistemice, de obicei implicând insuficiența multiplă de organe. Prima include polineuropatii acute, precum sindromul Guillain-Barré, afecțiuni ale joncțiunii neuromusculare, precum miastenia gravis sau botulism, și afecțiuni musculare primare precum polimiozită. Ultima rezultă fie din boala sistemică în sine, fie ca o consecință a intervențiilor.

Principiile generale în evaluarea respiratorie în cazul pacienților cu afectarea SNP, indiferent de cauză, includ evaluarea mecanicii pulmonare, precum forța inspiratorie maximă (FIM) și capacitatea vitală (CV), și evaluarea forței mușchilor inervați de nucleii motori din bulb. Indiferent de cauza slăbiciunii, trebuie efectuată intubație endotraheală dacă forța inspiratorie coboară sub -25 cmH_2O sau capacitatea vitală este <1 L. De asemenea, pacienții cu insuficiență palatală pot necesita intubare pentru a preveni obstrucția acută a căilor aeriene superioare sau aspirația recurentă. Se mai urmărește gazometria arterială, precum și saturația în oxigen prin puls-oximetrie în cazul celor potențial compromiși respirator prin disfuncția SNP. Însă, intubarea și ventilația mecanică ar trebui efectuate înainte de a aștepta scăderea saturației oxigenului sau apariția retenției de CO_2 prin hipoventilație. Ventilația mecanică neinvazivă poate fi luată în considerare inițial în locul intubării endotraheale, dar este în general insuficientă la pacienții cu slăbiciune bulbară severă sau insuficiență ventilatorie cu hipercapnie. Principiile ventilației mecanice sunt discutate în Cap. 26.

NEUROPATIA

În timp ce encefalopatia poate fi cea mai evidentă disfuncție neurologică la pacienții în stare critică, disfuncția SNP este, de asemenea, des întâlnită. Este prezentă în mod tipic la pacienții cu o boală severă ce persistă mai mult de câteva săptămâni și implică sepsisul; suspiciunea clinică apare când pacientul nu reușește să fie decuplat de la ventilația mecanică în ciuda ameliorării stării septice sau a bolii severe. *Polineuropatia severă* se referă la cea mai frecventă complicație a SNP legată de boala severă; este întâlnită în caz de boală critică prelungită, sepsis și insuficiență multiplă de organe. Manifestările neurologice sunt slăbiciune difuză, diminuarea reflexelor și diminuarea senzorială distală. Studiile electrofiziologice indică neuropatie difuză, simetrică la nivelul axonilor distali senzori-motori, iar studiile histopatologice confirmă degenerescența axonală. Mecanismul precis rămâne neclar, dar se consideră că factorii circulanți, precum citokinele, asociați cu sepsisul și SIRS, joacă un rol. Se știe că până la 70% din pacienții cu sepsis au un anumit grad de neuropatie, cu toate că mult mai puțini au sindromul clinic atât de profund, încât să producă slăbirea musculaturii respiratorii care să necesite ventilație mecanică prelungită sau să conducă la eșecul dezobișnuirii de ventilator. Controlul agresiv al glicemiei cu perfuzii de insulină scade riscul de polineuropatie critică. Tratamentul este, altfel, de suport, cu intervenție specifică direcționată

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

pe tratarea bolii subiacente. De obicei, se produce recuperarea spontană, dar pe parcursul a săptămâni sau luni și necesită ventilația mecanică pe termen lung și îngrijiri, chiar și după ce afecțiunea critică a fost rezolvată.

TULBURĂRI ALE CONDUCERII NEUROMUSCULARE

Un defect de conducere neuromusculară poate fi o sursă de slăbiciune în cazul pacienților în stare critică. Miastenia gravis poate fi o cauză; însă oboseala persistentă de cauză neuromusculară prin afectarea conducerii este aproape întotdeauna determinată de abuzul de droguri. Anumite medicamente pot, la rândul lor, să dăuneze conducerii; printre ele se numără antibioticele, în special aminoglicozidele și agenții beta-blocanți. În secția de terapie intensivă, cel mai frecvent responsabili sunt agenții blocanți neuromusculari nondepolarizanți (nd-NMBA), cunoscuți și ca miorelaxante. În această categorie de medicamente sunt incluși agenți precum pancuroniu, vecuroniu, rocuroniu și atracuriu. Sunt folosiți adesea pentru a facilita ventilația mecanică sau alte proceduri medicale de urgență, dar dacă sunt folosiți prelungit, blocada neuromusculară persistentă poate conduce la slăbiciune chiar după ore sau zile de la întreruperea acestor agenți. Factorii de risc pentru această acțiune prelungită a lor sunt sexul feminin, acidoza metabolică și insuficiența renală.

Blocajul neuromuscular prelungit nu determină leziuni ireversibile ale SNP. Odată ce medicamentele cauzale se întrerup, este restabilită întreaga forță, chiar dacă în câteva zile. În general, trebuie folosită cea mai mică doză pentru a obține rezultatul dorit, iar când agenții sunt utilizați în terapie intensivă, este necesară și monitorizarea funcției joncțiunii neuromusculare cu ajutorul unui stimulator nervos periferic.

MIOPATIA

Pacienții în stare gravă, în special cu stare septică, dezvoltă în mod frecvent epuizare musculară, chiar cu aport nutritiv adecvat. Această presupunere se referă la faptul că reprezintă o miopatie catabolică și în urma altor factori, precum eliberarea crescută de cortizol și catecolamine și alți factori circulanți induși de SIRS. În acest sindrom, cunoscut și ca *miopatie cașectică*, nivelul seric de creatinkinază și electromiografia (EMG) sunt normale. Biopsia musculară arată atrofia fibrelor de tip II. Necroza musculară panfasciculară poate să apară în contextul unei stări septice avansate. Numită și *miopatie septică*, acest tip de miopatie se caracterizează din punct de vedere clinic prin slăbiciune progresivă până la un nivel extrem de grav în câteva zile. Se poate asocia și cu niveluri crescute de creatinkinază în ser și de mioglobină în urină. Atât EMG, cât și biopsia pot fi normale inițial, pentru ca apoi să arate activitate anormală în mod spontan și necroză panfasciculară cu o reacție inflamatorie de însoțire. Ambele sindroame miopatice pot fi considerate ca ocupând poziția cea mai înaltă în cadrul *miopatiilor critice*.

Miopatia tetraplegică acută descrie un tablou clinic de slăbiciune severă observat în cazul tratamentului cu glucorticoizi sau nd-NMBA. Cel mai frecvent scenariu în care întâlnim astfel de situații este la cei astmatici care au nevoie de doze mari de glucorticoizi și nd-NMBA pentru a facilita ventilația mecanică. Această afecțiune musculară nu este cauzată de acțiunea prelungită la nd-NMBA pe joncțiunea neuromusculară, ci este o miopatie în sine, cu afectare musculară; ocazional a fost descrisă și în cazul utilizării dozelor mari de glucorticoizi. Din punct de vedere clinic, acest sindrom este recunoscut când un pacient nu este capabil să respire fără ventilație mecanică în ciuda tratării procesului pulmonar de bază. Din punct de vedere histopatologic, pot exista modificări vacuolare în ambele tipuri de fibre musculare I și II cu semne de regenerare. Miopatia acută tetraplegică are un prognostic bun. Dacă pacienții supraviețuiesc afecțiunii critice de bază, miopatia se îmbunătățește invariabil și majoritatea pacienților revin la normal. Însă, deoarece acest sindrom este rezultatul lezării musculare efective și nu doar a blocării prelungite a joncțiunii neuromusculare, acest proces poate să dureze chiar și câteva săptămâni sau luni, fiind necesare chiar traheotomie și suport ventilator prelungit. Unii pacienți au o slăbiciune reziduală pe termen lung, cu atrofie și oboseală ce le limitează mișcarea. În prezent, este neclar cum se poate preveni această complicație miopatică, cu excepția evitării folosirii nd-NMBA, o strategie ce nu e posibilă totdeauna. Monitorizarea cu stimulator nervos periferic poate ajuta la evitarea suprautilizării acestor agenți. Totuși, este mult mai probabilă prevenirea complicațiilor blocadei prelungite ale joncțiunii neuromusculare decât prevenirea acestei miopatii.

HEMORAGIA SUBARAHNOIDIANĂ

Hemoragia subarahnoidiană (HSA) determină afectare cerebrală gravă prin leziuni primare și secundare. Cu excepția traumatismelor la nivelul extremității cefalice, cea mai frecventă cauză de SHA este ruptura unui anevrism saciform. Alte cauze includ hemoragia unei malformații vasculare (malformație arteriovenoasă sau fistulă arteriovenoasă durală) și extensia hemoragiei în spațiul subarahnoidian de la o hemoragie intracerebrală primară. Anumite HSA idiopatice sunt localizate la nivelul cisternelor perimezencefalice și sunt benigne; probabil, prezintă o sursă venoasă sau capilară, iar angiografia nu este concludentă.

Anevrismul saciform

Autopsia și investigațiile angiografice au arătat că aproximativ 2% din adulți ascund anevrisme intracraniene, cu o prevalență de 4 milioane de persoane în SUA. Anevrismul se va rupe, producând HSA, în aproximativ 25 000-30 000 cazuri pe an. Pentru cei care ajung la spital în viață, rata de mortalitate în următoarea lună este de 45%. Dintre cei care supraviețuiesc, mai mult de jumătate rămân cu deficite neurologice majore, ca rezultat al hemoragiei inițiale,

al vasospasmului cu infarct și hidrocefaliei. Dacă pacientul supraviețuiește, dar anevrismul nu este obliterat, rata de resângerare este de 20% în primele 2 săptămâni, 30% în prima lună și apoi 3% în fiecare an. Având în vedere cifrele alarmante, accentul terapeutic se pune pe prevenirea complicațiilor precoce previzibile ale HSA.

Anevrismul nerupt, asiptomatic este mai puțin periculos decât unul rupt recent. Riscul anual de ruptură pentru anevrismele <10 mm este de ~0,1%, iar pentru cele ≥10 mm este de 0,5-1%. Rata de morbiditate chirurgicală depășește cu mult aceste procentaje. Din cauza expunerii mai îndelungate la riscul de ruptură a anevrismului, pacienții tineri cu anevrisme >10 mm pot beneficia de tratament profilactic. La fel ca în cazul stenozei carotidiene asimptomatice, raportul risc-beneficiu depinde de rata de complicație a tratamentului.

Anevrismele gigante, >2,5 cm, apar în același loc (vezi mai jos) ca anevrismele minore și se întâlnesc în 5% din cazuri. Cele mai frecvente trei localizări sunt artera carotidă internă în porțiunea terminală, bifurcația arterei cerebrale medii (ACM) și porțiunea apicală a arterei bazilare. Riscul de ruptură este de 6% în primul an de la identificare și poate să rămână astfel pentru o perioadă indefinită. Cauzează simptome destul de frecvent prin compresia pe creierul sau nervii cranieni adiacenți.

Anevrismele micotice sunt localizate de obicei distal de prima bifurcație a arterelor mari ale poligonului Willis. Cele mai multe rezultă prin emboluri infectate de la endocardită bacteriană, ducând la degenerare septică a arterelor și dilatare și rupere subsecvente. Există o controversă, dacă aceste leziuni trebuie căutate și reparate anterior rupturii sau lăsate să se vindece spontan.

Fiziopatologie

Anevrismele saciforme apar la bifurcația arterelor intracraniene mari sau medii; ruptura se produce în spațiul subarahnoidian în cisternele bazale sau frecvent în parenchimul cerebral adiacent. Aproximativ 85% din ele apar în circulația anterioară, majoritatea în poligonul Willis. 20% din pacienți au anevrisme multiple, majoritatea în oglindă. Pe măsură ce un anevrism se dezvoltă, în mod tipic formează un istm și un dom. Lungimea istmului și dimensiunea domului variază foarte mult și sunt factori foarte importanți pentru obliterarea neurochirurgicală planificată sau embolizarea endovasculară. Lamina internă elastică a arterei dispare la baza istmului. Tunica medie se subțiază, iar țesutul conjunctiv înlocuiește celulele musculare netede. La locul rupturii (mai frecvent domul), peretele se subțiază, iar ruptura care permite sângerarea are de obicei o lungime ≤0,5 mm. Dimensiunea și localizarea anevrismului sunt importante pentru anticiparea riscului de ruptură. Cele >7 mm în diametru și cele localizate la vârful arterei bazilare sau la originea arterei comunicante posterioare au un risc de ruptură mult mai mare.

Manifestări clinice

Majoritatea anevrismelor intracraniene nerupte sunt complet asimptomatice. Simptomele sunt de obicei cauzate de ruperea acestuia și de HSA rezultantă, deși unele nerupte pot comprima nervii cranieni sau parenchimul cerebral. În momentul rupturii anevrismului cu HSA majoră, presiunea intracraniană crește brusc. Aceasta poate fi cauza pierderii tranzitorii a cunoștinței în aproape jumătate din cazuri. Starea poate fi precedată de un scurt moment de cefalee intensă, dar majoritatea acuză acest simptom odată cu revenirea din inconștiență. În 10% din cazuri, sângerarea anevrismală este atât de severă, încât poate duce la pierderea cunoștinței câteva zile. În 45% din cazuri, cefaleea severă asociată cu epuizarea sunt cele mai frecvente. Pacientul denumește această cefalee „cea mai dureroasă din viața lui"; însă cea mai importantă caracteristică este debutul brusc. Ocazional, aceste rupturi se pot manifesta ca cefalee de intensitate doar moderată sau ca o modificare a tiparului obișnuit al cefaleei. Durerea este, de obicei, generalizată, cu rigiditate nucală și vărsături.

Deși cefaleea bruscă în absența unor simptome focale neurologice este semn caracteristic pentru ruptura de anevrism, pot apărea deficite neurologice focale. Artera comunicantă anterioară sau anevrismele la bifurcația ACM se pot rupe în spațiul cerebral sau subdural adiacent și forma un hematom suficient de mare pentru a produce efect de masă. Deficitele rezultate pot fi hemipareză, afazie și abulie.

Ocazional, simptomele prodromale sugerează localizarea unui anevrism nerupt care se mărește progresiv. Paralizia de nerv cranian III, asociată îndeosebi cu midriază, pierderea reflexului fotomotor ipsilateral (dar menținut contralateral) și durere focală deasupra sau în spatele ochiului, pot apărea în cazul unui anevrism în expansiune la joncțiunea arterei comunicante posterioare cu artera carotidă internă. Paralizia de nerv VI poate indica un anevrism în sinusul cavernos, iar defectele de câmp vizual pot apărea prin expansiunea carotidei supraclinoide sau anevrismul arterei cerebrale anterioare. Durerea occipitală sau cervicală posterioară poate semnala un anevrism de arteră cerebrală posteroinferioară sau anteroinferioară. Durerea în sau în spatele ochiului și în zona temporală inferioară apare prin expansiunea anevrismului de ACM. Cefaleea tip lovitură de trăsnet este o variantă de migrenă care simulează HSA. Înainte de a concluziona că un pacient cu durere severă, bruscă, are acest tip de migrenă, trebuie realizate investigațiile definitorii pentru anevrism sau alte patologii intracraniene.

Anevrismele pot să sufere și mici rupturi și scurgeri de sânge în spațiul subarahnoidian, așa-numitele *sângerări sentinelă*. Cefaleea bruscă și inexplicabilă cu orice localizare trebuie să ridice suspiciunea de HSA și să fie investigată, deoarece poate fi iminentă o hemoragie majoră.

Manifestările clinice inițiale pot fi gradate pe baza clasificărilor Hunt-Hess sau ale Federației Mondiale a Societăților Neurochirurgicale (WFNS) (**Tabelul 35-3**). Pentru anevrismele rupte, prognosticul pentru evoluție pozitivă scade pe măsură ce gradul crește. De exemplu, este neobișnuit ca un pacient cu gradul 1 Hunt-Hess să decedeze, dacă anevrismul este tratat, dar rata de mortalitate pentru gradele 4 și 5 poate fi și de 80%.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Deficite neurologice tardive

Există patru mari cauze ale deficitelor neurologice tardive: reruptura, hidrocefalia, vasospasmul și hiponatremia.

1. *Reruptura.* Incidența rerupturii unui anevrism netratat în prima lună după HAS este de aproximativ 30%, cu un vârf în primele 7 zile. Reruptura este asociată cu o rată de mortalitate de 60% și prognostic grav. Tratamentul precoce elimină acest risc.
2. *Hidrocefalia.* Hidrocefalia acută poate cauza stupor și comă și poate fi stopată prin plasarea unui drenaj ventricular extern. Mai des, hidrocefalia subacută se poate dezvolta în câteva zile sau săptămâni și cauzează somnolență progresivă sau abulie (ideație lentă) cu incontinență. Hidrocefalia este diferențiată de vasospasmul cerebral prin CT, angiogramă CT, eco Doppler transcraniană (TCD), ecografie sau angiografie clasică. Hidrocefalia poate să se elimine repede sau să necesite drenaj ventricular temporar. Hidrocefalia cronică apare în săptămâni sau luni după HSA și se manifestă prin dificultate la mers, incontinență și afectarea ideației. Semne mai subtile pot fi lipsa de inițiativă în conversații sau eșecul de recuperare a independenței.
3. *Vasospasmul.* Îngustarea arterelor la baza craniului după HSA duce la ischemie simptomatică și infarct la aproximativ 30% din pacienți și reprezintă cauza majoră a morbidității tardive și a decesului. Semnele de ischemie apar la 4-14 zile după hemoragie, mai frecvent la 7 zile. Severitatea și distribuția vasospasmului determină posibilitatea producerii infarctului.

   Se crede că vasospasmul tardiv este un rezultat direct al efectelor trombului sangvin și al produșilor de degradare a acestuia asupra arterelor din spațiul subarahnoidian. În general, cu cât există mai mult sânge în jurul arterelor, cu atât mai mare este șansa unui vasospasm simptomatic. Spasmul arterelor majore produce simptome raportate la teritoriul vascularizat corespunzător. Toate aceste simptome focale pot fi prezente brusc, fluctuant sau să apară pe parcursul câtorva zile. În cele mai multe cazuri, spasmul focal este precedat de un declin al statusul mental.

   Vasospamul poate fi detectat prin angiografie clasică, dar această procedură invazivă este costisitoare și prezintă riscul de accident vascular cerebral și alte complicații. Ecografia Dopler transcraniană se bazează pe principiul că viteza fluxului sanguin în arteră crește pe măsură ce lumenul se îngustează. Prin direcționarea sondei de-a lungul ACM și arterei cerebrale anterioare (ACA) proximale, terminației carotidiene și arterelor vertebrale și bazilare, zilnic sau la două zile, în mod normal vasospasmul poate fi detectat, iar tratamentul astfel inițiat pentru a preveni ischemia cerebrală (vezi mai jos). Angiografia CT este o altă metodă care poate detecta vasospasmul.

   Edemul cerebral sever, în cazul pacienților cu infarct de la un spasm vascular, poate să crească presiunea intracraniană suficient cât să reducă presiunea de perfuzie cerebrală. Tratamentul poate include manitol, hiperventilație și hemicraniectomie; hipotermia moderată poate avea, de asemenea, un rol.
4. *Hiponatremia.* Hiponatremia poate fi severă și se poate dezvolta rapid în primele două săptămâni de la HSA. Există atât natriureză, cât și depleție volemică în cadrul HSA, astfel încât pacienții devin hiponatremici și hipovolemici. Atât peptidul natriuretic atrial, cât și cel cerebral au un rol în producerea acestui „sindrom cerebral de epuizare a sării". În mod tipic, se reglează în 1-2 săptămâni, iar în cazul HSA nu ar trebui tratat cu restricție de apă liberă, deoarece poate crește riscul de accident vascular cerebral (vezi mai jos).

TABELUL 35-3

SCALELE DE CLASIFICARE PENTRU HEMORAGIA SUBARAHNOIDIANĂ

GRAD	SCALA HUNT-HESS	SCALA WFNS (WORLD FEDERATION OF NEUROSURGICAL SOCIETIES)
1	Cefalee ușoară, status mental normal, fără manifestări legate de nervii cranieni sau motorii	Scor GCS[a] 15, fără deficite motorii
2	Cefalee severă, status mental normal, poate prezenta deficite ale nervilor cranieni	Scor GCS 13-14, fără deficite motorii
3	Somnolent, confuz, poate prezenta deficite ale nervilor cranieni sau motorii ușoare	Scor GCS 13-14, cu deficite motorii
4	Stupor, deficit motor moderat până la sever, poate prezenta postură reflexă intermitentă	Scor GCS 7-12, cu sau fără deficite motorii
5	Comă, postură reflexă sau flacciditate	Scor GCS 3-6, cu sau fără deficite motorii

[a] Scala de comă Glasgow

Evaluarea de laborator și imagistica

(**Fig. 35-8**) Semnul caracteristic al rupturii de anevrism este prezența sângelui în LCR. Peste 95% din cazuri au suficient sânge pentru a fi vizualizat pe un CT noncontrast de înaltă calitate în primele 72 de ore. Dacă CT nu stabilește diagnosticul de HSA și nu se observă nicio leziune de masă sau hidrocefalie obstructivă, trebuie efectuată puncție lombară pentru a stabili prezența sângelui în spațiul subarahnoidian. Liza hematiilor și conversia hemoglobinei în bilirubină colorează lichidul rahidian în galben în 6-12 ore. Lichidul rahidian xantocrom atinge intensitatea maximă a culorii în 48 de ore și durează 1-4 săptămâni, în funcție de cantitatea de sânge subarahnoidian.

Extensia și localizarea hemoragiei subarahnoidiene pe un CT noncontrast ajută la localizarea anevrismului de bază, identifică și cauza oricărui deficit neurologic și prezice un vasospasm tardiv. Incidența crescută a vasospasmului simptomatic în ACM sau ACA a fost întâlnită când CT efectuat precoce arată trombi în spațiul subarahnoidian > 5 x 3 mm în cisternele bazale sau straturi de sânge cu grosime >1 mm în fisurile cerebrale. CT detectează cu mai puțină precizie vasospasmul arterelor vertebrale, bazilare sau cerebrale posterioare.

Puncția lombară efectuată anterior investigației imagistice este indicată doar dacă CT nu este disponibilă la momentul suspectării HSA. Odată ce este suspectat diagnosticul de hemoragie prin ruptură de anevrism sacciform, trebuie efectuată angiografia convențională patru vase, a carotidelor și arterelor vertebrale, pentru a localiza și defini detaliile anatomice ale anevrismului și a determina existența altui anevrism intact (Fig. 35-8C). În anumite centre, ruptura poate fi tratată cu tehnici endovasculare odată cu angiograma inițială, ca o metodă de a grăbi tratamentul și a minimiza numărul de proceduri invazive. Angiografia CT este o metodă alternativă pentru localizarea anevrismului și uneori poate fi suficientă pentru a planifica tratamentul definitiv.

Monitorizarea atentă (o dată sau de două ori pe zi) a electroliților este foarte importantă, deoarece hiponatremia poate apărea rapid în primele două săptămâni de la HSA (vezi anterior).

Electrocardiograma (ECG) arată frecvent modificări ale segmentului ST și undei T, similare celor din ischemia cardiacă. Complexul QRS prelungit, mărirea intervalului QT și unde T proeminente, ascuțite sau profund inversate, simetrice, sunt de obicei secundare hemoragiei craniene. Există dovezi că leziunile miocardice structurale produse de catecolaminele circulante și descărcarea în exces a neuronilor simpatici pot apărea după HSA, cauzând aceste modificări pe ECG și o cardiomiopatie reversibilă suficientă pentru a determina șoc sau insuficiență cardiacă congestivă. Ecocardiografia indică un tipar de anomalii ale motilității regionale a pereților cardiaci care urmăresc distribuția nervilor simpatici mai degrabă decât arterele coronare majore, cu evitarea relativă a peretelui apexului ventricular. Nervii simpatici apar afectați direct de toxicitatea eliberării excesive a catecolaminelor. O creștere asimptomatică a troponinei este frecventă. Aritmiile ventriculare grave sunt neobișnuite.

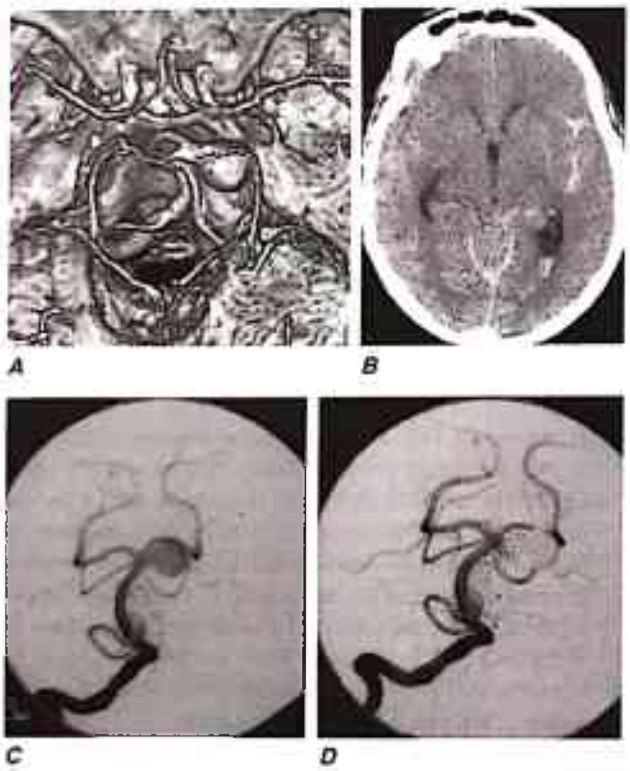


FIGURA 35-8

Hemoragie subarahnoidiană ***A.*** Angiografia CT relevă un anevrism al arterei cerebeloase superioare stângi. ***B.*** CT noncontrast la nivelul ventriculul III indică sânge în spațiul subarahnoidian (*zone deschise*) în scizura sylviană stângă și în ventriculul lateral stâng. ***C.*** Angiografie convențională anteroposterioară a arterei vertebrale drepte și a arterei bazilare ce arată un anevrism de mari dimensiuni. ***D.*** Angiogramă convențională după embolizare cu spirale, unde corpul anevrismului este umplut cu spirale de platină plasate prin intermediul unui microcateter ce a navigat prin artera femurală până la istmul anevrismului.

TRATAMENT Hemoragia subarahnoidiană

Tratamentul precoce al anevrismului previne reruptura și permite aplicarea în siguranță a tehnicilor de ameliorare a fluxului sangvin (ex. hipertensiunea și hipervolemia induse) dacă apare spasm vascular simptomatic. Un anevrism poate fi „pensat" de un neurochirurg sau „spiralat" de un chirurg endovascular. Repararea chirurgicală include plasarea unei cleme metalice de-a lungul istmului anevrismului, eliminând astfel riscul de resângerare. Această abordare necesită craniotomie și retracția creierului, asociate cu morbiditate neurologică. Tehnicile endovasculare includ amplasarea unor spirale de platină, sau din alt material embolic, la nivelul anevrismului, prin intermediul unui cateter ce trece prin artera femurală. Anevrismul este închis ferm pentru a stimula tromboza, și în timp este eliminat din circulație (Fig. 35-8D). Singurul studiu prospectiv randomizat referitor la tratamentul chirurgical versus endovascular al anevrismelor rupte, International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT), a fost încheiat mai devreme, când 24% din pacienții tratați cu terapie endovasculară erau decedați sau dependenți la 1 an, în comparație cu 31% din cei tratați chirurgical, o reducere relativă semnificativă de 23%. După 5 ani, riscul de deces a fost mai mic în grupul tratat endovascular, cu

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

toate că proporția de supraviețuitori independenți a fost aceeași. Riscul de resângerare a fost mic, dar mai frecvent în grupul cu tratament endovascular. În cazurile în care anevrismul are o morfologie ce nu îi permite abordarea endovasculară, tratamentul chirurgical rămâne o opțiune terapeutică importantă. Centrele care combină atât expertiza endovasculară, cât și pe cea neurochirurgicală, au probabilitatea de a oferi cele mai bune rezultate pentru pacienți și există date sigure care arată că centrele specializate în tratamentul anevrismelor au îmbunătățit rata mortalității.

Managementul medical al HSA se concentrează pe protejarea căilor aeriene, monitorizarea tensiunii arteriale înainte și după tratamentul anevrismului, prevenirea resângerării anterioare terapiei, tratamentul spasmului vascular, al hidrocefaliei, hiponatremiei și prevenirea emboliei pulmonare.

Hipertensiunea intracraniană după ruptura de anevrism apare secundar hemoragiei subarahnoidiene, hematomului parenchimatos, hidrocefaliei acute sau pierderii autoreglării vasculare. Pacienții ce prezintă stupor necesită ventriculostomie de urgență pentru a măsura presiunea intracraniană și pentru a trata HTIC în scopul prevenirii ischemiei cerebrale. Terapiile medicale concepute pentru combaterea hipertensiunii intracraniene (hiperventilație ușoară, manitol, sedare) pot fi folosite la nevoie. Creșterea refractară a presiunii după tratament este un semn de prognostic prost.

Înainte de a definitiva tratamentul rupturii de anevrism este necesară îngrijire pentru menținerea perfuziei cerebrale adecvate în timp ce se evită creșterea excesivă a tensiunii arteriale. Dacă pacientul este agitat, este rezonabil să se scadă tensiunea la normal cu nicardipină, labetalol sau esmolol. Dacă pacientul are un nivel de conștiență scăzut, presiunea intracraniană trebuie măsurată și ținta pentru presiunea de perfuzie cerebrală stabilită la 60-70 mm Hg.

Dacă cefaleea sau durerea nucală este severă, se recomandă sedare ușoară și analgezie. Sedarea extremă trebuie evitată, deoarece poate să mascheze modificări ale statusului neurologic. Hidratarea adecvată este necesară pentru a evita scăderea volumului sangvin, ce predispune la ischemie.

Convulsiile nu sunt frecvent întâlnite la debutul rupturii de anevrism. Tremorul, convulsiile și postura extensoare care acompaniază mai frecvent pierderea cunoștinței cu HSA sunt probabil legate mai degrabă de creșterea accentuată a presiunii intracraniene mai degrabă decât de convulsie. Însă anticonvulsivantele sunt uneori administrate ca terapie profilactică, deoarece o criză poate teoretic stimula resângerarea.

Glucocorticoizii pot ajuta la reducerea durerii cefalice și nucale cauzată de efectul iritativ al sângelui subarahnoidian. Dar nu există dovezi clare că reduc edemul cerebral, că sunt neuroprotectoare sau că reduc afectarea vasculară, iar folosirea lor uzuală nu este recomandată.

Agenții antifibrinolitici nu sunt prescriși în mod obișnuit, dar pot fi luați în considerare la pacienții la care nu se poate institui tratament imediat. Sunt asociați cu o incidență redusă a recidivelor, dar pot de asemenea să crească riscul de infarct cerebral tardiv și tromboză venoasă profundă (TVP).

Spasmul vascular rămâne cauza principală de mortalitate și morbidiate după HSA de cauză anevrismală. Tratamentul cu nimodipină (antagonist al canalelor de calciu) 60 mg *p.o.*, la fiecare 4 ore, îmbunătățește rezultatul, probabil prin prevenirea afectării ischemice și nu prin reducerea riscului de vasospasm. Nimodipina poate determina hipotensiune semnificativă la anumiți pacienți, ceea ce poate agrava ischemia cerebrală la cei cu vasospasm. Vasospasmul cerebral simptomatic poate fi tratat și prin creșterea presiunii cerebrale de perfuzie, prin creșterea presiunii arteriale medii în principal prin expansiunea volumului plasmatic și utilizarea judicioasă *i.v.* a agenților vasopresori, uzual fenilefrină sau norepinefrină. Creșterea presiunii de perfuzie a fost asociată cu ameliorarea clinică la mulți pacienți, dar hipertensiunea arterială poate stimula resângerarea în anevrismele neprotejate. Tratamentul prin inducerea hipertensiunii și hipervolemiei necesită în general monitorizarea presiunilor arterială și venoasă centrală; cel mai bine este să se administreze presoare printr-o linie venoasă centrală. Expansiunea volemică ajută la prevenirea hipotensiunii, mărește debitul cardiac și reduce viscozitatea sangvină prin scăderea hematocritului. Această metodă este numită terapia „triplu-H" (hipertensiune, hemodiluție, hipervolemie).

Dacă vasospasmul simptomatic persistă în ciuda terapiei optime, pot fi utile vasodilatatoarele intraarteriale și angioplastia transluminală percutanată. Vasodilatația prin angioplastie directă pare a fi permanentă, permițând terapiei triplu H să fie întreruptă mai devreme. Vasodilatatoarele farmacologice (verapamil și nicardipină) nu durează mai mult de 24 de ore, deci sunt necesare mai multe tratamente până când se resoarbe sângele din spațiul subarahnoidian. Deși papaverina intraarterială este un vasodilatator eficient, există dovezi că poate fi neurotoxică, și deci trebuie evitată în general.

Hidrocefalia acută poate produce stupor sau comă. Poate să se elimine spontan sau să necesite drenaj ventricular. Când se dezvoltă forma cronică, tratamentul de elecție este șuntul ventricular.

Restricția apei libere este contraindicată la cei cu HSA cu risc de vasospasm, deoarece pot apărea hipovolemia și hipotensiunea, care să precipite ischemia cerebrală. Mulți pacienți continuă să prezinte un declin al sodiului seric, deși primesc lichide parenteral cu ser fiziologic. Frecvent, sarea orală suplimentară cuplată cu ser fiziologic vor diminua hiponatremia, dar deseori

pacienţii necesită şi soluţii saline hipertone. Atenţie la corecţia sodiului seric, să nu se realizeze prea rapid la cei cu hiponatremie marcată, veche de câteva zile, deoarece există riscul apariţiei mielinolizei pontine.

Tuturor pacienţilor ar trebui să li se aplice ciorapi cu compresie pneumatică, pentru a preveni embolia pulmonară. Heparina nefracţionată administrată subcutanat pentru profilaxia trombozei venoase profunde poate fi folosită imediat după tratamentul endovascular şi la câteva zile după craniotomie şi pensarea chirurgicală şi este un adjuvant util al ciorapilor cu compresie pneumatică. Tratamentul emboliei pulmonare depinde de faptul dacă pacientul a fost tratat de anevrism ori dacă a suportat sau nu craniotomie. Anticoagularea sistemică cu heparină este contraindicată la cei cu anevrisme rupte sau netratate. Este o contraindicaţie relativă câteva zile după craniotomie şi poate întârzia tromboza anevrismului tratat cu spirale. După craniotomie, folosirea filtrelor de venă cavă inferioară este de preferat pentru prevenirea embolurilor pulmonare ulterioare, în timp ce anticoagularea sistemică cu heparină este preferată după tratamentul endovascular de succes.

Scanned with OKEN Scanner

SECȚIUNEA A V-A

TULBURĂRILE CARE COMPLICĂ BOLILE CRITICE ȘI MANAGEMENTUL LOR

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 36

DIALIZA ÎN TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE

Kathleen D. Liu ■ Glenn M. Chertow

Dializa poate fi necesară pentru tratamentul bolilor renale acute și cronice. Utilizarea terapiilor de substituție renală continuă (TSRC) și a dializei lente cu eficiență scăzută (DLES) este specifică managementului insuficienței renale acute. Aceste modalități sunt realizate continuu (TSRC) sau timp de 6-12 ore per sesiune (DLES), spre deosebire de cele 3-4 ore ale sesiunii de hemodializă intermitentă.

Dializa peritoneală este rar folosită în țările dezvoltate pentru tratamentul insuficienței renale acute, din cauza riscului crescut de infecție și (așa cum vom detalia ulterior) a clearance-ului pe unitatea de timp mai puțin eficient. Atenția majoritară în acest capitol se concentrează pe utilizarea dializei peritoneale și a hemodializei pentru bolile renale în stadiu terminal (BRST).

Dată fiind disponibilitatea la nivel global a dializei, viețile a sute de mii de pacienți cu BRST au fost prelungite. Doar în Statele Unite, există în prezent aproximativ 530 000 de pacienți cu BRST, majoritatea necesitând dializă. Rata incidenței pentru BRST este de 350 cazuri anual la o populație de un milion. Incidența BRST este disproporțional mai mare la americanii africani (aproximativ 1000 pe an la o populație de un milion), comparativ cu americanii albi (275 pe an la o populație de un milion). În Statele Unite, cauza determinantă a BRST este diabetul zaharat, însemnând în prezent aproximativ 55% din cazurile nou diagnosticate de BRST. Aproximativ o treime (33%) din pacienți au BRST atribuită hipertensiunii arteriale, deși în aceste situații nu este clar dacă hipertensiunea este cauza sau consecința bolii vasculare sau a altor cauze necunoscute ale insuficienței renale. Alte cauze prevalente ale BRST includ glomerulonefritele, boala polichistică renală și uropatia obstructivă.

La nivel global, rata mortalității la pacienții cu BRST este mai mică în Europa și Japonia, dar foarte crescută în țările în curs de dezvoltare, din cauza disponibilității limitate a dializei. În Statele Unite, rata de mortalitate a pacienților care efectuează dializă este de aproximativ 18-20% anual, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 30-35%. Decesul este cauzat în special de boli cardiovasculare și infecții (aproximativ 50%, respectiv 15% din decese). Vârsta înaintată, sexul masculin, rasa neagră, diabetul zaharat, malnutriția și bolile cardiace subiacente sunt factori predictori importanți ai decesului.

OPȚIUNILE DE TRATAMENT PENTRU PACIENȚII CU BRST

Criteriile comun acceptate pentru inițierea pacienților pe dializă de întreținere includ prezența simptomelor uremice, a hiperkalemiei care nu răspunde la măsuri conservatoare, volum de expansiune extracelular persistent în ciuda terapiei diuretice, acidoză refractară la terapia medicală, diateză hemoragică și clearance-ul de creatinină sau rata de filtrare glomerulară (RFG) estimată sub 10 mL/min per 1,73 m^2. Sunt de preferat trimiterea pacientului la nefrolog în timp util pentru planificare avansată și crearea unui acces pentru dializă, educarea asupra opțiunilor de tratament ale BRST și managementul complicațiilor bolii renale cronice avansate (BRC), incluzând hipertensiunea, anemia, acidoza și hiperparatiroidismul secundar. Date recente au sugerat că o proporție considerabilă de cazuri de BRST apar ca urmare a episoadelor de insuficiență renală acută, în special în rândul persoanelor cu BRC subiacentă.

În BRST, opțiunile terapeutice includ: hemodializă (în centru specializat sau la domiciliu), dializă peritoneală, fie ca dializă peritoneală ambulatorie continuă (DPAC), fie dializă peritoneală ciclică continuă (DPCC), sau transplant. Chiar dacă există variații geografice semnificative și diferențe în modelele de practică, hemodializa rămâne cea mai comună modalitate terapeutică pentru BRST (>90% din pacienți) în Statele Unite. Prin contrast cu hemodializa, dializa peritoneală este continuă, dar mult mai puțin eficientă, în ceea

Scanned with OKEN Scanner

ce privește clearance-ului solviților. În timp ce niciun studiu clinic pe scară largă nu a fost complet pentru compararea rezultatelor în rândul pacienților randomizați, fie prin hemodializă, fie prin dializă peritoneală, rezultatele asociate cu ambele terapii sunt similare în cele mai multe raportări, iar decizia asupra modalității de selecție este deseori bazată pe preferințe personale și pe considerații privind calitatea vieții.

HEMODIALIZA

Hemodializa se bazează pe principiile difuziunii solviților printr-o membrană semipermeabilă. Deplasarea deșeurilor metabolice coboară gradientul de concentrație din circulație în dializor. Rata transportului prin difuzie crește ca răspuns la diverși factori, inclusiv magnitudinea gradientului concentrației, aria suprafeței membranei și coeficientul transferului de masă al membranei. Ultimul variază în funcție de porozitatea și grosimea membranei, dimensiunea moleculei de solvit și condițiile fluxului de o parte și alta a membranei. Potrivit legilor difuziunii, cu cât molecula este mai mare, cu atât rata transferului prin membrană este mai mică. O moleculă mică, precum ureea (60 Da), suferă un clearance substanțial, în timp ce o moleculă mai mare, precum creatinina (113 Da), este eliminată mai puțin eficient. Pe lângă clearance-ul prin difuziune, mișcarea reziduurilor din circulație în aparatul de dializă poate apărea ca un rezultat al ultrafiltrării. Eliminarea prin convecție se produce ca urmare a tragerii solventului, solviții fiind aspirați alături de apă prin membrana de dializă semipermeabilă.

APARATUL DE DIALIZĂ (DIALIZORUL)

Există trei componente esențiale ale hemodializei: aparatul de dializă, compoziția și livrarea soluției dializate și sistemul sangvin de livrare a sângelui (Fig. 36-1). Aparatul de dializă este o cameră de plastic, având capacitatea de a perfuza simultan compartimentele sangvin și dializatul, cu rate de flux foarte mari. Suprafața membranei de dializă moderne la pacienții adulți este de obicei în intervalul 1,5-2 m^2. Aparatul de dializă cu fibră tubulară este cel mai folosit în Statele Unite. Aceste dializoare sunt compuse din mănunchiuri de tuburi capilare prin care circulă sângele, în timp ce dializatul se deplasează pe exteriorul mănunchiului de fibre.

Progrese recente au condus la dezvoltarea mai multor tipuri diferite de materiale de membrane. Pe larg, există patru categorii de membrane de dializă: celuloză, substituenți de celuloză, celuloză sintetică și sintetice. În ultimele trei decenii, a existat o trecere graduală de la membranele derivate din celuloză la cele sintetice, deoarece ultimele sunt mult mai „biocompatibile". *Biocompatibilitatea* este în general definită ca abilitatea membranei de a activa cascada

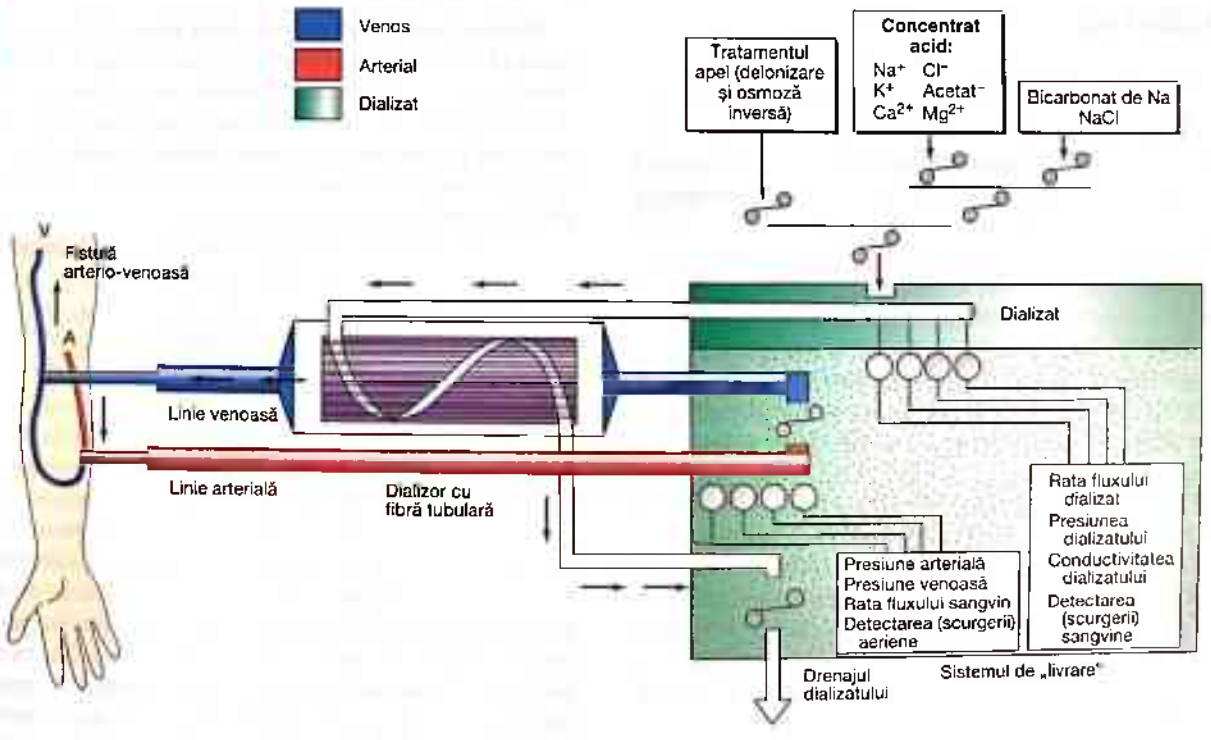


FIGURA 36-1
Schema hemodializei

complementului. Membranele de celuloză sunt biocompatibile datorită prezenței grupărilor libere de hidroxil pe suprafața membranară. În schimb, la membranele cu substituenți de celuloză (ex. celuloza acetat) sau membranele de celuloză sintetică, grupările hidroxil sunt legate chimic fie la acetat, fie la grupările amino terțiare, ducând la activarea limitată a complementului. Membranele sintetice, ca membranele polisulfonice, polimetilmetacrilice și poliacrilonitrilice sunt și mai biocompatibile, ca urmare a absenței grupărilor hidroxil. Majoritatea dializoarelor produse în prezent în Statele Unite sunt derivate din polisulfone sau derivați mai noi (poliarileter sulfonă).

Reprocesarea și refolosirea hemodializoarelor sunt deseori necesare pentru pacienții cu hemodializă de întreținere în Statele Unite. Totuși, deoarece costurile de producție pentru dializoarele de unică folosință au scăzut, din ce în ce mai multe instituții ambulatorii de dializă nu mai reprocesează aparatele. În cele mai multe centre în care se practică refolosirea, doar unitatea dializorului este reprocesată și refolosită, în timp ce, în țările în curs de dezvoltare, sunt refolosite și liniile sangvine. Procedura de reprocesare poate fi manuală sau automată. Aceasta constă în clătirea secvențială a compartimentului sângelui și al dializatului cu apă, un pas de curățare chimică cu ultrafiltrare reversibilă de la compartimentul dializatului la cel sangvin, testarea permeabilității aparatului și, în sfârșit, dezinfecția lui. Ca agenți de reprocesare au fost folosiți formaldehida, acidul peracetic-peroxidul de hidrogen, glutaraldehida și înălbitorii.

DIALIZATUL

Concentrația potasiului dializatului poate varia de la 0 la 4 mmol/L, depinzând de concentrația potasiului seric anterior dializei. Concentrația uzuală a calciului dializat în centrele de hemodializă din Statele Unite este 1,25 mmol/L (2,5 meq/L), deși pot fi necesare modificări în cazuri selectate (ex. concentrații mai mari ale calciului dializat pot fi folosite la pacienții cu hipocalcemie asociată cu hiperparatiroidism secundar sau ca urmare a paratiroidectomiei). Concentrația uzuală de sodiu dializat este 140 mmol/L. Concentrațiile mai mici de sodiu dializat sunt asociate cu o frecvență crescută de hipotensiune, crampe, greață, vomă, oboseală și ameteală la anumiți pacienți, deși poate atenua setea. La pacienții care dezvoltă frecvent hipotensiune în timpul procesului lor de dializă, „modelarea sodiului" este adesea folosită pentru contraechilibrarea gradienților osmolari în corelație cu ureea. Prin modelarea sodiului, concentrația sodiului dializat este scăzută gradat din limita de 145-155 mmol/L la concentrațiile izotone (140 mmol/L) aproape la finalul ședinței de dializă, tipic scăzând fie în trepte, fie într-o manieră liniară sau exponențială. Concentrațiile mai mari ale sodiului dializat și modelarea sodiului pot predispune pacienții la balanță sodică pozitivă; astfel, aceste strategii de ameliorare a hipotensiunii intradialitice pot fi nedorite la pacienții hipertensivi sau la cei cu creșteri ponderale mari interdialitic. Deoarece pacienții sunt expuși la aproximativ 120 L de apă în timpul fiecărei ședințe de dializă, apa folosită pentru dializat este supusă filtrării, dedurizării, deionizării și, în sfârșit, osmozei inverse. În timpul procesului de osmoză inversă, apa este forțată printr-o membrană semipermeabilă la presiune foarte mare pentru îndepărtarea contaminanților microbiologici și a >90 % din ionii dizolvați.

SISTEMUL DE LIVRARE A SÂNGELUI

Sistemul de livrare a sângelui este compus dintr-un circuit extracorporal în aparatul de dializă și din accesul pentru dializă. Aparatul de dializă constă într-o pompă de sânge, sistem de livrare a soluției dializate și diverse monitoare de siguranță. Pompa de sânge mișcă sângele de la locul de acces, prin dializor și înapoi la pacient. Rata fluxului sangvin poate varia de la 250 la 500 mL/min, depinzând foarte mult de tipul și integritatea accesului vascular. Presiunea hidrostatică negativă pe partea dializatului poate fi manevrată pentru a obține îndepărtarea lichidului sau *ultrafiltrarea dorită*. Membranele de dializă au coeficienți diferiți de ultrafiltrare (mL îndepărtați/min per mmHg), astfel că împreună cu modificările hidrostatice, îndepărtarea lichidului poate fi variată. Sistemele de livrare a soluțiilor dializate diluează dializatul concentrat cu apă și monitorizează temperatura, conductivitatea și debitul dializatului.

ACCESUL LA DIALIZĂ

Fistula, grefa sau cateterul prin care se obține sângele pentru hemodializă sunt numite deseori *accesul la dializă*. O fistulă nativă creată de anastomozele unei artere cu o venă (ex. fistula Brescia-Cimino, în care vena cefalică este anastomozată la extremitate cu artera radială) conduce la arterializarea venei. Acest lucru facilitează folosirea consecutivă prin plasarea acelor mari (tipic calibru 15) pentru accesul la circulație. Deși fistulele au cea mai mare rată de permeabilitate pe termen lung dintre toate opțiunile de acces la dializă, sunt create la o minoritate a pacienților din Statele Unite. Mulți pacienți suportă montarea unei grefe arteriovenoase (interpoziția materialului de proteză, de obicei politetrafluoroetilenă, între o arteră și o venă) sau a unui cateter tunelizat de dializă. În ultimii ani, nefrologii, chirurgii vasculari și factorii de decizie din politica sanitară în Statele Unite au încurajat crearea fistulelor arteriovenoase la un număr mai mare de pacienți (inițiativa „prima fistulă"). Din păcate, chiar când sunt create, fistulele arteriovenoase nu se pot matura suficient pentru a oferi acces sigur la circulație sau pot prezenta tromboze precoce în dezvoltarea lor. Noile abordări chirurgicale (crearea fistulei brahiobazilice cu transpoziția fistulei venei bazilice la suprafața brațului) au crescut opțiunile pentru acces vascular „nativ".

Grefele și cateterele tind să fie folosite la persoanele cu vene de calibru mai mic sau la cele ale căror vene au fost afectate de puncții venoase repetate sau după spitalizare

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

prelungită. Cea mai importantă complicație a grefelor arteriovenoase este tromboza grefei și insuficiența grefei, în principal din cauza hiperplaziei intimei la nivelul anastomozei dintre grefă și vena primitoare. Când grefele (sau fistulele) eșuează, poate fi folosită angioplastia ghidată prin cateter pentru dilatarea stenozelor; monitorizarea presiunii venoase la dializă și accesul fluxului, deși nu sunt realizate în mod obișnuit, pot ajuta la recunoașterea precoce a unei insuficiențe iminente de acces vascular. Pe lângă o rată crescută de eșec a accesului, grefele și (în particular) cateterele sunt asociate cu o rată mult mai mare a infecțiilor decât fistulele.

Cateterele intravenoase cu orificiu mare sunt deseori folosite la pacienții cu boli renale acute și cronice. Pentru persoanele cu hemodializă de întreținere, cateterele tunelizate (fie două catetere separate, fie un singur cateter cu două lumene) sunt deseori folosite când fistulele arteriovenoase și grefele au eșuat sau nu sunt fezabile din considerente anatomice. Aceste catetere sunt tunelizate sub tegument; tunelul reduce translocarea bacteriană de pe epiderm, rezultând o rată mai mică a infecțiilor comparativ cu cateterele netunelizate temporare. Cele mai multe catetere tunelizate sunt plasate în venele jugulare interne; de asemenea, pot fi folosite venele jugulară externă, femurală și sublaviculară.

Nefrologii, radiologii intervenționiști și chirurgii vasculari preferă în general să evite plasarea unui cateter în venele subclaviculare; în timp ce ratele fluxului sunt de obicei excelente, stenoza subclavicularei reprezintă o complicație frecventă și, dacă este prezentă, probabil va interzice accesul vascular permanent (fistulă sau grefă) în extremitatea ipsilaterală. Rata infecțiilor poate fi mai mare în cazul cateterelor femurale. Pentru pacienții cu complicații multiple ale accesului vascular și fără alte opțiuni de acces vascular permanent, cateterele tunelizate pot fi „colacul de salvare" pentru hemodializă. Abordările translombare sau transhepatice în vena cavă inferioară pot fi necesare dacă vena cavă superioară sau alte vene centrale care drenează în extremitățile superioare sunt stenozate sau trombozate.

OBIECTIVELE DIALIZEI

Procedura de hemodializă este vizată pentru îndepărtarea solviților cu greutate moleculară mică și mare. Procedura constă în pomparea sângelui heparinizat prin dializor, la o rată a fluxului de 300- 500 mL/min, în timp ce dializatul curge în direcția opusă, *contracurent*, cu 500–800 mL/min. Eficiența dializei este determinată de fluxul sângelui și al dializatului prin aparatul de dializă, precum și de caracteristicile aparatului (ex. eficiența sa în îndepărtarea soluțiilor). *Doza* dializei, definită ca o derivare a clearance-ului ureic fracționat în timpul unei singure ședințe de dializă, este mai departe guvernată de dimensiunile pacientului, funcția renală reziduală, aportul proteic dietetic, gradul anabolismului sau catabolismului și prezența afecțiunilor comorbide.

Din momentul studiilor de reper ale lui Sargent și Gotch, de corelare a măsurătorilor dozei de dializă folosind concentrațiile ureei cu morbiditatea, în National Cooperative Dialysis Study, doza de dializă *livrată* a fost măsurată și considerată un instrument de asigurare și de îmbunătățire a calității. În timp ce îndepărtarea fracționată a azotului ureic și a derivaților lui este considerată metoda standard prin care este măsurată „adecvarea dializei", un studiu clinic randomizat multicentric (Studiul HEMO) nu a arătat diferențe ale mortalității asociate în funcție de diferențe mari ale clearance-ului ureei. Totuși, multiple studii observaționale și opinii ale experților la nivel global au sugerat că doze mai mari de dializă se justifică; țintele actuale includ o rată de reducere a ureei (reducerea fracționată a azotului ureic din sânge per sesiune de hemoliză) de > 65-70% și un clearance al apei din organism × timpul produsului (KT/V) peste 1,2 sau 1,05, de care depinde dacă concentrațiile ureei sunt „echilibrate". Pentru majoritatea pacienților cu BRST, sunt necesare între 9 și 12 ore de dializă săptămânal, divizate de obicei în trei sesiuni egale. Mai multe studii au sugerat că sesiunile mai lungi de hemodializă pot fi benefice (independent de eliminarea ureică), deși aceste studii pot avea erori date de o varietate de caracteristici ale pacienților, incluzând dimensiunile corporale și statusul nutrițional. „Doza" de hemodializă trebuie individualizată și trebuie avuți în vedere alți factori pe lângă azotul ureic, inclusiv adecvarea ultrafiltrării sau îndepărtarea lichidelor și controlul hiperkalemiei, hiperfosfatemiei și acidozei metabolice. Mai mulți autori au evidențiat rezultate intermediare îmbunătățite asociate cu o hemodializă mai frecventă (mai mult de trei ori pe săptămână), deși aceste studii, au, de asemenea, mulți factori de eroare. Un studiu clinic aleator este actual în desfășurare pentru a testa dacă dializa realizată mai frecvent determină diferențe ale variaților markeri fiziologici și funcționali.

COMPLICAȚIILE DIN CURSUL HEMODIALIZEI

Hipotensiunea este cea mai obișnuită complicație acută a hemodializei, în special în rândul pacienților cu diabet zaharat. Numeroși factori par să crească riscul hipotensiunii, inclusiv ultrafiltrarea excesivă cu compensarea inadecvată a umplerii vasculare, afectarea răspunsurilor vasoactive sau autonome, schimburi osmolare, folosirea excesivă a agenților antihipertensivi și reducerea rezervei cardiace. Pacienții cu fistule și grefe arteriovenoase pot dezvolta insuficiență cardiacă cu debit mare, din cauza șuntării sângelui prin accesul la dializă; rareori, poate necesita ligatura fistulei sau grefei. Din cauza efectelor vasodilatatoare și cardiodeprimante ale acetatului, folosirea sa ca tampon în dializat a fost cândva cauză frecventă de hipotensiune. De când s-a introdus dializatul care conține bicarbonat, hipotensiunea asociată dializei a devenit mai puțin întâlnită. Tratamentul hipotensiunii în timpul dializei constă în ultrafiltrare discontinuă, administrarea a 100-250 mL de ser fiziologic sau a 10 mL de soluție salină hipertonă saturată 23% sau administrarea albuminei cu conținut scăzut de sare.

Hipotensiunea din timpul dializei poate fi frecvent prevenită prin evaluarea atentă a substanței uscate și prin modelarea ultrafiltrării, astfel încât mai mult lichid este îndepărtat la începutul decât la sfârșitul procedurii de dializă. Manevre suplimentare includ realizarea ultrafiltrării secvențiale urmată de dializă, răcirea dializatului în timpul tratamentului de dializă; evitarea meselor consistente în timpul dializei. Midodrina, un agent presor α_1-adrenergic selectiv, a fost susținut de anumiți practicieni, deși există dovezi insuficiente ale siguranței și eficienței susținerii în utilizarea de rutină.

Crampele musculare în timpul dializei sunt, de asemenea, o complicație comună a procedurii. Etiologia crampelor asociate dializei rămâne obscură. Modificările perfuziei musculare din cauza îndepărtării agresive excesive a volumului, în special sub greutatea uscată estimată, și folosirea dializatului care conține cantități mici de sodiu au fost propuse ca factori care precipită crampele asociate dializei. Strategiile care pot fi folosite pentru prevenirea crampelor includ reducerea volumului îndepărtat în timpul dializei, adaptarea ultrafiltrării și folosirea unor concentrații mai mari de sodiu în dializat sau modelarea sodică (vezi anterior).

Reacțiile anafilactoide la dializor, în special la prima utilizare, au fost raportate cel mai frecvent în cazul membranelor biocompatibile cu conținut celulozic. Odată cu eliminarea treptată a membranelor de cuprofan în Statele Unite, reacțiile la dializor au devenit neobișnuite. Reacțiile la dializor pot fi împărțite în două tipuri, A și B. Cele de tip A sunt reacții de hipersensibilitate imediată mediată de IgE la oxietilenă, folosită la sterilizarea noilor dializoare. Această reacție apare tipic imediat după inițierea tratamentului (în primele câteva minute) și poate progresa la anafilaxie completă, dacă terapia nu este întreruptă prompt. Dacă simptomele sunt severe, poate fi necesar tratamentul cu corticosteroizi sau epinefrină. Reacțiile de tip B constau într-un complex de simptome de dureri nespecifice de spate și toracice, care par să rezulte din activarea complementului și eliberarea citokinei. Aceste simptome apar tipic la câteva minute după pornirea dializei și se remit în timp, odată cu continuarea dializei.

Bolile cardiovasculare constituie cauza majoră a decesului la pacienții cu BRST. Mortalitatea cardiovasculară și ratele evenimentului sunt mai mari la pacienții cu dializă decât la cei cu transplant, deși sunt extraordinar de mari în ambele populații. Cauza subiacentă a bolii cardiovasculare este neclară, dar poate fi corelată cu factori de risc comuni (ex. diabet zaharat, hipertensiune, boli vasculare aterosclerotice și arteriosclerotice), inflamație cronică, modificări masive ale volumul extracelular (în special creșterea marcată a greutății interdialitice), tratament inadecvat al hipertensiunii, dislipidemie, anemie, calcificare vasculară distrofică, hiperhomocisteinemie și, probabil, alterări ale dinamicii cardiovasculare în timpul ședinței de dializă. Puține studii au țintit reducerea riscului cardiovascular la pacienții cu BRST; niciunul nu a demonstrat beneficii consistente. Două studii clinice privind statinele în BRST au demonstrat reducerea semnificativă a concentrației colesterolului LDL (lipoproteine cu densitate mică), dar nicio reducere semnificativă a deceselor sau evenimentelor cardiovasculare (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie [4D] și studiile AURORA). Cu toate acestea, cei mai mulți experți recomandă strategii cardioprotectoare convenționale (ex. agenți hipolipemianți, aspirină, antagoniști ß-adrenergici) la pacienții cu dializă, bazate pe profilul de risc cardiovascular al acestora, care pare să fie crescut cu mai mult de un ordin de mărime comparativ cu persoanele fără boli renale.

DIALIZA PERITONEALĂ

În dializa peritoneală, 1,5-3 L de soluție care conține dextroză este perfuzată în cavitatea peritoneală și i se permite să rămână acolo un interval de timp, de obicei 2-4 ore. Ca și la hemodializă, materialele toxice sunt eliminate printr-o combinație de clearance convector generat prin ultrafiltrare și clearance difuz sub gradient de concentrație. Eliminarea electroliților și a apei în timpul dializei peritoneale depinde de echilibrul dintre deplasarea solviților și a apei în cavitatea peritoneală versus absorbția din cavitatea peritoneală. Rata difuziunii se diminuează cu timpul și în final se oprește când este atins echilibrul dintre plasmă și dializat. Absorbția solviților și a apei din cavitatea peritoneală se produce prin membrana peritoneală în circulația capilară peritoneală și prin limfaticele peritoneale în circulația limfatică. Rata de transport a solviților peritoneali variază de la un pacient la altul și poate fi alterată de prezența infecției (peritonită), medicamente și factori fizici, precum poziția și efortul fizic.

FORMELE DE DIALIZĂ PERITONEALĂ

Dializa peritoneală poate fi realizată ca DPAC, DPCC sau o combinație a acestora. În DPAC, soluția dializată este perfuzată manual în cavitatea peritoneală în timpul zilei și schimbată de 3-5 ori pe zi. O doză nocturnă este frecvent instilată în momentul culcării și rămâne în cavitatea peritoneală pe timpul nopții. Drenajul dializatului consumat este realizat manual cu ajutorul gravitației, care elimină lichidul din abdomen. În DPCC, schimburile sunt realizate automat, de obicei noaptea; pacientul este conectat la un aparat care realizează o serie de cicluri de schimb în timp ce el doarme. Numărul ciclurilor de schimb necesare pentru optimizarea clearance-ului solviților peritoneali variază în funcție de caracteristicile membranei peritoneale; ca și la hemodializă, experții sugerează urmărirea atentă a clearance-ului solviților pentru asigurarea dializei „adecvate".

Soluțiile de dializă peritoneală sunt disponibile în volume ce variază obișnuit de la 1,5 la 3 L. Tamponul preferat al soluțiilor de dializă peritoneală este lactatul. Cei mai obișnuiți aditivi ai soluțiilor de dializă peritoneală sunt heparinele pentru prevenirea obstrucției lumenului cateterului de dializă cu fibrină și antibiotice, în timpul episoadelor

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

de peritonită acută. De asemenea, poate fi adăugată insulină la pacienții cu diabet zaharat.

ACCESUL LA CAVITATEA PERITONEALĂ

Accesul la cavitatea peritoneală este obținut printr-un cateter peritoneal. Cateterele folosite pentru dializa peritoneală de întreținere sunt flexibile, realizate din cauciuc siliconic cu numeroase orificii laterale și la capătul distal. Aceste catetere au de obicei două manșoane de dacron pentru stimularea proliferării fibroblaștilor, granulației și invazia manșonului. Cicatricile care apar în jurul manșetelor ancorează cateterul și îl sigilează de bacteriile provenite de la suprafața tegumentului în cavitatea peritoneală; previne, de asemenea, scurgerea externă a lichidului din cavitatea peritoneală. Manșetele sunt plasate în plan preperitoneal și la 2 cm de la suprafața tegumentului.

Testul echilibrului peritoneal este o evaluare formală a caracteristicilor membranei peritoneale care măsoară ratele de transfer ale creatininei și glucozei prin membrana peritoneală. Pacienții sunt clasificați ca transportatori lenți, lenți-medii, rapizi-medii și rapizi. Pacienții cu echilibrare rapidă (transportatorii rapizi) tind să absoarbă mai multă glucoză și să piardă eficiența ultrafiltrării în timpul localizării prelungite a soluțiilor peritoneale. Transportatorii rapizi tind, de asemenea, să piardă cantități mai mari de albumină și alte proteine prin membrana peritoneală. În general, pacienții cu caracteristici de transport rapid necesită schimburi mai frecvente, în timp mai scurt, aproape întotdeauna obligând la folosirea unui aparat de ciclizare pentru fezabilitate. Transportatorii mai lenți tind să se descurce bine cu mai puține schimburi. Eficiența clearance-ului solviților depinde și de volumul dializatului perfuzat. Volume mai mari permit un clearance mai mare al solviților, în special DPAC la pacienții cu caracteristici de transport lent și lent-mediu. Interesant, clearance-ul soluțiilor crește, de asemenea, odată cu activitatea fizică, probabil corelat cu dinamica fluxului mai eficientă în cavitatea peritoneală.

Ca și la hemodializă, doza optimă a dializei peritoneale este necunoscută. Mai multe studii observaționale au sugerat că rate mai mari ale clearance-ului ureei și creatininei (ultimul măsurat în general în L/săptămână) sunt asociate cu o rată de mortalitate mai mică și complicații uremice mai puține. Totuși, un studiu clinic aleator (Adequacy of Peritoneal Dialysis in Mexico [ADE-MEX]) nu a arătat reducerea semnificativă a mortalității sau complicațiilor odată cu creșterea relativ mare a clearance-ului ureei. În general, pacienții pe dializă peritoneală se descurcă bine când mențin funcția renală reziduală. Ratele eșecului tehnicii cresc odată cu anii pe dializă și au fost corelate cu pierderea funcției reziduale într-o măsură mai mare decât pierderea capacității membranei peritoneale. Recent, un carbohidrat nonabsorbabil (icodextrina) a fost introdus ca agent osmotic alternativ. Studiile au demonstrat ultrafiltrare mai eficientă cu icodextrină decât cu soluțiile care conțin dextroză. Icodextrina este de obicei folosită ca „ultima umplere" la pacienții pe DPCC sau pentru localizare mai lungă la pacienții cu DPAC. Pentru anumiți pacienți la care DPCC nu oferă clearance suficient al solviților, poate fi adoptată o abordare hibridă, în care la schema DPCC sunt adăugate unul sau mai multe schimburi în timpul zilei. În timp ce această abordare poate crește clearance-ul solviților și prelungi capacitatea pacientului de a rămâne pe dializă peritoneală, povara abordării hibride poate fi copleșitoare pentru unii.

COMPLICAȚIILE DIN CURSUL DIALIZEI PERITONEALE

Complicațiile majore ale dializei peritoneale sunt peritonitele, infecțiile nonperitoneale asociate cateterului, creșterea în greutate și alte tulburări metabolice, uremia reziduală (în special la pacienții fără funcție renală reziduală).

Peritonitele se dezvoltă tipic când a existat o eroare în tehnica de sterilizare în timpul uneia sau a mai multor proceduri de schimb. Peritonitele sunt de obicei definite prin creșterea numărului de leucocite din lichidul peritoneal (100/mm^3, din care cel puțin 50% neutrofile polimorfonucleare); aceste praguri sunt mai mici decât în peritonitele bacteriene spontane, ca urmare a prezenței dextrozei în soluțiile de dializă peritoneală și a proliferării bacteriene rapide din acest mediu, fără terapie antibiotică. Prezentarea clinică constă de obicei în durere și dializat tulbure, deseori cu febră și alte simptome constituționale. Cele mai frecvente microorganisme inculpate sunt cocii Gram pozitivi, inclusiv *Staphylococcus*, reflectând originea tegumentară. Infecțiile cu tulpini Gram negative sunt mai rare; infecțiile fungice și micobacteriene pot fi observate la anumiți pacienți, în special după terapie antibacteriană. Cele mai multe cazuri de peritonită pot fi tratate cu antibiotic intraperitoneal sau oral, în funcție de microorganism; mulți pacienți cu peritonită nu solicită spitalizare. În cazurile în care peritonita este cauzată de tulpini Gram negative hidrofile (ex. speciile *Pseudomonas)* sau levuri, terapia antimicrobiană nu este de obicei suficientă, și este necesară îndepărtarea cateterului pentru asigurarea eradicării complete a infecției. Infecțiile nonperitoneale asociate cateterului (deseori denumite *infecții de tunel*) variază mult ca severitate. Anumite cazuri pot fi tratate cu antibiotic sau nitrat de argint administrate local, în timp ce altele sunt suficient de severe pentru a necesita terapie antibiotică parenterală și îndepărtarea cateterului.

Dializa peritoneală este asociată cu o varietate de complicații metabolice. Așa cum s-a menționat anterior, albumina și alte proteine pot fi pierdute prin membrana peritoneală odată cu eliminarea deșeurilor metabolice. Hipoproteinemia indusă de dializa peritoneală obligă la un aport proteic mai mare, în scopul menținerii balanței azotate. Hiperglicemia și creșterea în greutate sunt, de asemenea, complicații frecvente ale dializei peritoneale. Mai multe sute de calorii sub formă de dextroză pot fi absorbite zilnic, în funcție de concentrația utilizată. Pacienții cu

dializă peritoneală, în special cei cu diabet zaharat de tip 2, sunt predispuși la alte complicații ale rezistenței la insulină, inclusiv hipertrigliceridemia. Privind partea bună, natura continuă a dializei peritoneale permite de obicei o dietă mult mai liberală, datorită îndepărtării continue a potasiului și fosforului - două componente majore ale dietei a căror acumulare poate fi periculoasă în BRST.

PERSPECTIVA GLOBALĂ

Incidența BRST este în creștere la nivel mondial, cu speranță de viață mai mare și îmbunătățirea îngrijirii infecțiilor și bolilor cardiovasculare. Managementul BRST variază mult de la o țară la alta și în fiecare regiune și este influențată de factori economici și alți factori majori. În general, dializa peritoneală este realizată mai frecvent în țările mai sărace, ca urmare a costurilor sale mai scăzute și a costurilor crescute ale unităților de hemodializă din centrele specializate.

MULȚUMIRI

Suntem recunoscători Dr. Ajay Singh și Dr. Barry Brenner, autorii „Dializei în tratamentul insuficienței renale" în ediția a 16-a a Harrison's Principles of Internal Medicine, pentru contribuția la acest capitol.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 37

TULBURĂRILE HIDRO-ELECTROLITICE

David B. Mount

SODIUL ȘI APA

COMPOZIȚIA LICHIDELOR CORPULUI

Apa este cel mai abundent constituent al organismului uman, reprezentând 50% din greutatea corpului la femei și 60% la bărbați. Cantitatea totală de apă din organism este distribuită în două mari compartimente: 55-75% este intracelulară (lichid intracelular [LIC]) și 25-45% extracelular[(lichid extracelular [LEC]). LEC este subdivizat în spațiile intravascular (plasmă) și extravascular (interstițial) într-un raport de 1:3. Dinamica lichidelor între spațiile intravascular și interstițial se realizează prin peretele capilar și este condiționată de forțele Starling (presiunea hidraulică din capilare și presiunea coloid-osmotică). Gradientul de presiune hidraulică transcapilar îl depășește pe cel corespunzător al presiunii osmotice, favorizând astfel deplasarea ultrafiltratului plasmatic în spațiul extravascular. Reîntoarcerea lichidului în compartimentul intravascular se realizează prin fluxul limfatic.

Concentrația de particule sau solviți a unui lichid este cunoscută ca osmolaritate, exprimată în miliosmoli per kilogram de apă (mosmol/kg). Apa difuzează cu ușurință prin majoritatea membranelor celulare pentru obținerea echilibrului osmotic (osmolaritatea LEC = osmolaritatea LIC). Concentrația de solviți extracelulari și intracelulari diferă considerabil datorită activității diverșilor transportori, canale sau pompe membranare ATP-dependente. Majoritatea particulelor din LEC este reprezentată de Na^+ și anionii Cl^- și HCO_3^-, pe când K^+ și esterii de fosfat organici (ATP, creatinfosfat și fosfolipide) sunt osmolii predominanți în LIC. Solviții restricționați în unul sau altul din compartimente determină tonicitatea sau osmolaritatea eficientă a acelui compartiment. Anumiți solviți, în special ureea, nu contribuie la schimburile de apă prin cele mai multe membranare și de aceea sunt considerați *osmoli ineficienți*.

Echilibrul apei

Secreția de vasopresină, ingestia apei și transportul renal de apă colaborează pentru a menține osmolaritatea lichidelor corpului între 280 și 295 mosmoli/kg. Vasopresina (VP) este sintetizată în neuronii magnocelulari din hipotalamus; axonii distali ai acestor neuroni proiectează la nivelul neurohipofizei, de unde vasopresina este eliberată în circulație. O rețea de neuroni osmoreceptori centrali, ce include și neuronii magnocelulari secretori de vasopresină, percepe osmolaritatea prin intermediul canalelor cationice neselective, activate de întindere. Acești neuroni osmoreceptori sunt activați sau inhibați de mici creșteri sau scăderi ale osmolarității circulatorii. Activarea acestora duce la eliberarea de vasopresină și la sete.

Secreția de vasopresină este stimulată dacă osmolaritatea sistemică depășește pragul de 285 mosmol/kg, peste care există o relație liniară între osmolaritate și vasopresina circulantă (**Fig. 37-1**). Setea și deci ingestia de apă sunt și ele activate la 285 mosmol/kg, dincolo de care există o creștere echivalentă liniară a intensității percepute a setei. Modificările volumului sangvin și presiunii sangvine reprezintă de asemenea stimuli direcți pentru eliberarea de vasopresină și sete, dar cu un profil de răspuns mai puțin sensibil. O relevanță clinică mai mare pentru fiziopatologia homeostaziei apei are volumul LEC, care modulează puternic relația dintre osmolaritatea circulatorie și eliberarea de vasopresină, astfel încât *hipovolemia* reduce pragul osmotic și crește versantul curbei de răspuns la osmolaritate; hipervolemia are efect opus, crescând pragul osmotic și reducând versantul curbei de răspuns (**Fig. 37-1**). Vasopresina are un timp de înjumătățire în circulație de doar 10-20 de minute, astfel încât modificările volumul lichidului extracelular sau/și ale osmolarității circulatorii pot afecta rapid homeostazia apei. Diverși stimuli nonosmotici, precum greața, angiotensina II intracerebrală, serotonina și multiple medicamente, au efecte activatoare puternice asupra neuronilor osmosensibili și a eliberării de vasopresină.

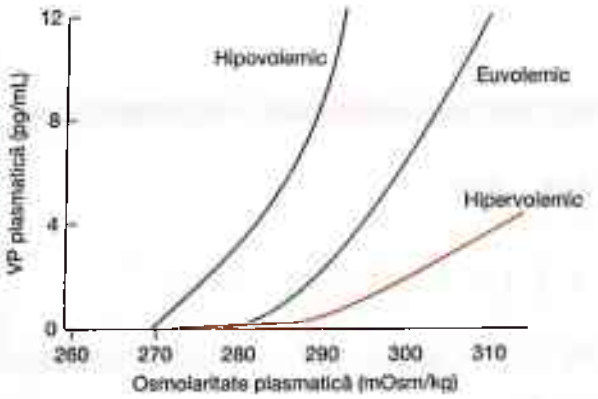


FIGURA 37-1
Nivelurile circulante de vasopresină (VP) ca răspuns la modificările osmolarității. Vasopresina plasmatică devine detectabilă la indivizii sănătoși, euvolemici la un prag de aproximativ 285 mOsm/kg, nivel peste care există o relație liniară între osmolaritate și vasopresina circulantă. Răspunsul vasopresinei la osmolaritate este modulat puternic de statusul volemic. Pragul osmotic este așadar ușor mai scăzut în hipovolemie, cu o curbă de răspuns mai abruptă; hipervolemia reduce sensibilitatea nivelurilor de vasopresină circulantă la osmolaritate.

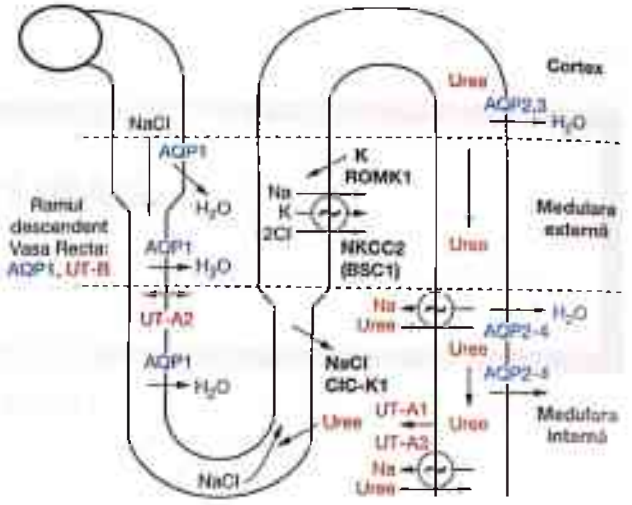


FIGURA 37-2
Mecanismul de concentrare renală. Transportul de apă, sare și solviți de către segmentele distal și proximal ale nefronului participă la mecanismul de concentrare renală (pentru detalii, vezi textul). Diagrama arată locul unde se petrece majoritatea transportului proteinelor; ansa Henle se observă în partea stângă și tubul colector în cea dreaptă. UT transportor de uree; AQP aquaporină; NKCC2, Na-K-2Cl contransportor; ROMK, canalul de K^+ din medulara renală externă; CLC-K1, canal de clor (De la JM Sands: *J AM Soc Nephrol* 13:2795, 2002; cu permisiune.)

Excreția sau retenția renală de apă fără electroliți de către rinichi este modulată de vasopresina circulatorie. Vasopresina acționează pe receptorii renali de tip V2 din ramul ascendent gros al ansei Henle și pe principalele celule ale tubului colector, crescând adenozin-monofosfatul ciclic (AMP) și activând fosforilarea dependentă de proteinkinaza A (PKA) a multor proteine de transport. Activarea AMP- și PKA-dependentă a transportului de Na^+-Cl^- și K^+ prin ramul ascendent gros al ansei Henle este un factor cheie în cadrul mecanismului contracurent (Fig. 37-2). Acesta crește osmolaritatea interstițială în medulara renală, determinând absorbția apei prin tubul colector renal. Cu toate acestea, transportul de apă, sare și solviți prin segmentele proximal și distal ale nefronului participă la mecanismul de concentrare renală. Mai sunt implicate transportul apei prin canalele de apă aquaporină-1 apicale și bazolaterale din ramul descendent subțire al ansei Henle, precum și absorbția pasivă de Na^+-Cl^- prin ramul ascendent subțire – prin canalele de clor CLC-K1 apicale și bazolaterale, și transportul paracelular de Na^+. La rândul său, transportul renal al ureei are un rol important în generarea gradientului osmotic medular și în capacitatea de excreție a apei fără electroliți, indiferent de cantitatea de proteine ingerate.

Fosforilarea – indusă de vasopresină și PKA-dependentă – canalului de apă aquaporină-2 din celulele principale stimulează inserarea canalelor de apă active în lumenul ductului colector, ducând la absorbția apei transepitelială sub gradientul osmotic medular (Fig. 37-3). În condiții antidiuretice, prin creșterea concentrației de vasopresină circulantă, rinichiul reabsoarbe apa filtrată de glomerul, echilibrând astfel osmolaritatea prin epiteliul tubului colector. Astfel se excretă o urină concentrată, hipertonă (osmolaritate până la 1200 mosmoli/kg). În absența vasopresinei circulante, inserția canalelor aquaporină-2 și absorbția apei la nivelul tubului colector sunt abolite, rezultând secreția de urină diluată, hipotonă (osmolaritate coborâtă până la 30-50 mosmoli/kg). Anomaliile din această cale finală comună sunt implicate în majoritatea tulburărilor homeostaziei apei, de ex. reducerea sau absența inserției canalelor de apă active aquaporină-2 în membrana celulelor principale în diabetul insipid.

Menținerea integrității circulației arteriale

Sodiul este eliminat activ din celule, prin intermediul pompei membranare de Na^+, K^+-ATPază. În consecință, 85-90% din totalitatea Na^+ din organism este extracelular, iar volumul lichidului extracelular depinde de cantitatea totală de Na^+. Perfuzia arterială și integritatea circulatorie sunt, la rândul lor, determinate de retenția sau excreția renală de Na^+, precum și de modularea rezistenței sistemului arterial. La nivel renal, Na^+ este filtrat de glomeruli, iar apoi reabsorbit secvențial de tubulii renali. În mod tipic,

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

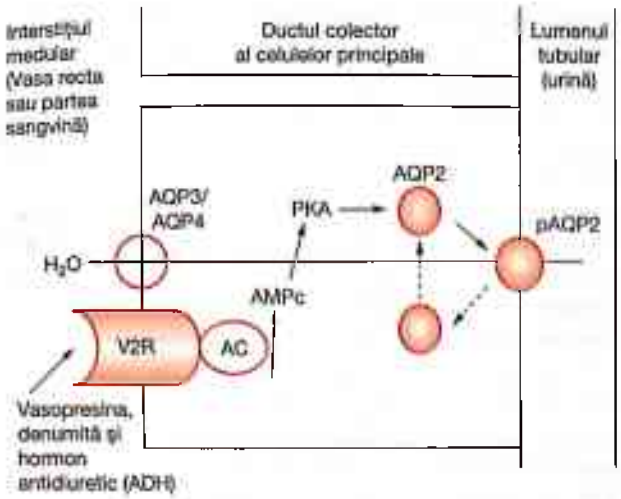


FIGURA 37-3

Vasopresina și reglarea permeabilității apei în ductul colector renal. Vasopresina se leagă de receptorul de vasopresină tip 2 (V2R) de pe membrana bazolaterală a celulelor principale, activează adenilatciclaza (AC), crește AMP ciclic intracelular și stimulează activitatea proteinkinazei (PKA). Veziculele citoplasmatice, care transportă proteinele canalului de apă aquaporină-2 (AQP), sunt inserate în membrana luminală ca răspuns la vasopresină, crescând permeabilitatea pentru apă a acestei membrane. Când stimularea vasopresinei încetează, canalele de apă sunt retrase printr-un proces de endocitoză, iar permeabilitatea pentru apă revine la nivelul ei bazal scăzut. Canalele de apă AQP3 și AQP4 sunt exprimate pe membrana bazolaterală și completează calea transcelulară de reabsorbție a apei. pAQP2- aquaporină-2 fosforilată. (De la JM Sands, DG Bichet: *Ann Interm Med* 144:186, 2006; cu permisiune.)

cationul Na^+ este reabsorbit odată cu anionul Cl^-; deci, homeostazia clorului afectează volumul LEC. Din punct de vedere cantitativ, la o rată de filtrare glomerulară (RFG) de 180 L/zi și o concentrație serică a Na^+ de 140 mM, rinichiul filtrează 25 200 mmol/zi de Na^+. Acesta este echivalentul a aproximativ 1,5 kg de sare, ce ar ocupa de 10 ori spațiul extracelular; 99,6% din cantitatea Na^+-Cl^- filtrată trebuie reabsorbită pentru a excreta 100 mM pe zi. Modificările minore ale excreției Na^+-Cl vor avea astfel efecte semnificative asupra volumului lichidului extracelular, ducând la sindroame edematoase sau hipovolemie.

Aproximativ două treimi din cantitatea de Na^+-Cl^- filtrată este reabsorbită de tubul proximal renal prin mecanisme paracelulare și transcelulare. Ramul ascendent gros al ansei Henle reabsoarbe 25-30% din cantitatea de Na^+-Cl^- filtrată prin cotransportorul apical, Na^+-K^+-$2Cl^+$ sensibil la furosemid. Nefronul distal adiacent sensibil la aldosteron, care cuprinde tubul contort distal (TCD), tubul conector și ductul colector, realizează „reglarea fină" a excreției renale a Na^+-Cl^-. Cotransportorul apical de Na^+-Cl^- sensibil la tiazide reabsoarbe 5-10% din cantitatea filtrată în tubul contort distal. Principalele celule ale tubilor conector și colector reabsorb Na^+-Cl^- prin intermediul unor canale epiteliale de Na^+ sensibile la amilorid, electrogene (EnaC). Ionii de Cl^- sunt reabsorbiți în principal prin celulele adiacente intercalate printr-un schimb apical de Cl^- (Cl^--OH^- și Cl^--HCO_3^-, mediat de schimbătorul anionic SLC26A4) (**Fig 37-4**).

Reabsorbția tubulară renală a Na^+-Cl^- filtrate este reglată de multipli hormoni circulanți și paracrini, pe lângă activitatea sistemului nervos renal. Angiotensina II activează reabsorbția de Na^+-Cl^- la nivel proximal, la fel și receptorii adrenergici sub influența inervației simpatice renale; prin contrast, dopamina generată local are efect *natriuretic*.

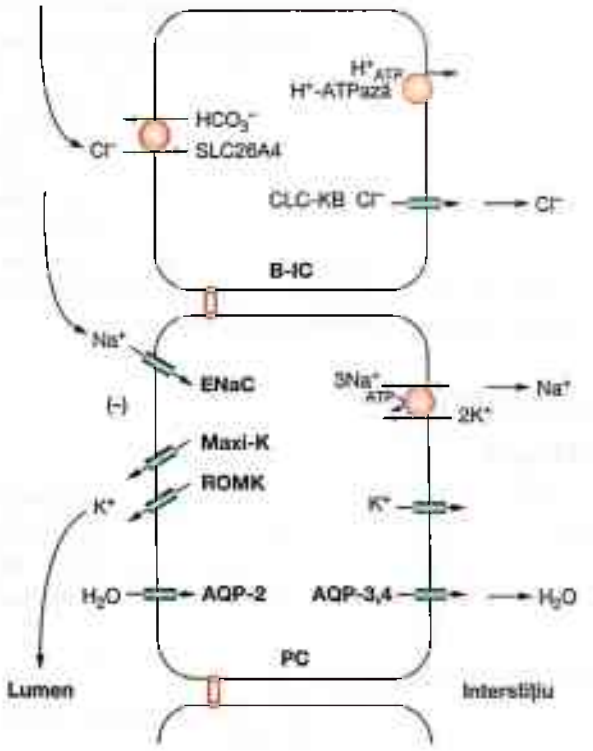


FIGURA 37-4

Transportul de sodiu, apă și potasiu în celulele principale (CP) și celulele β-intercalate adiacente (B-IC). Absorbția Na^+ prin canalul epitelial de sodiu sensibil la amilorid (EnaC) generează o diferență de potențial negativă în lumen, care determină excreția de K^+ prin canalul de K^+ secretor apical ROMK (canal de K^+ al medularei renale externe) și/sau canalul maxi-K dependent de flux. Transportul transepitelial de Cl^- se petrece la nivelul celulelor β-intercalate printr-un schimb Cl^--$HCO3^-$ și Cl^--OH^- (schimbător anionic SLC26A4, cunoscut drept pendrină) la nivelul canalelor bazolaterale de clor CLC. Apa este absorbită prin gradientul osmotic de către CP prin canalele apicale aquaporină-2 AQP2 și cele bazo-laterale AQP3 și 4 (Fig. 37-3).

Aldosteronul activează în principal reabsorbția de Na^+-Cl^- prin nefronii distali aldosteron-sensibili. În particular, aldosteronul activează canalele EnaC din celulele principale, inducând absorbția de Na^+ și stimulând excreția de K^+ (vezi Fig. 37-4).

Integritatea circulatorie este critică pentru perfuzia și funcționarea organelor vitale. Diminuarea umplerii circulației arteriale este sesizată de receptorii de presiune ventriculari și vasculari, conducând la o activare neuroumorală (creșterea tonusului simpatic, activarea axului renină-angiotensină-aldosteron și creșterea nivelului de vasopresină circulantă), ce duce la o creștere sinergică a reabsorbției renale de Na^+-Cl^-, a rezistenței vasculare și reabsorbției de apă la nivel renal. Acestea se petrec în contextul scăderii debitului cardiac, precum în stările de hipovolemie, insuficiență cardiacă cu debit mic, presiune oncotică scăzută sau/și permeabilitate capilară crescută. În alte cazuri, vasodilatația arterială excesivă duce la o subumplere arterială *relativă*, determinând activarea neuroumorală pentru menținerea perfuziei tisulare. Aceste mecanisme fiziologice au un rol important în cazul multor afecțiuni discutate în acest capitol. În particular, este important de apreciat că vasopresina funcționează în apărarea integrității circulatorii, inducând vasoconstricție, activând sistemul nervos simpatic, crescând reabsorbția de apă și Na^+-Cl^- și modulând reflexul baroreceptor arterial. Majoritatea acestor răspunsuri implică activarea receptorilor sistemici ai vasopresinei V_{1A}, dar concomitent activarea receptorilor V_2 din rinichi pot duce la retenția renală de apă și hiponatremie.

HIPOVOLEMIA

Etiologie

Depleția volemică reală sau hipovolemia se referă în general la o stare ce implică pierderea combinată de apă și sare, ce conduce la contracția volumului lichidului extracelular. Pierderea de apă și sare poate fi de origine renală sau nonrenală.

Cauze renale

Pierderea urinară excesivă de Na^+-Cl^- și apă reprezintă o trăsătură a mai multor afecțiuni. O încărcătură filtrată mare de solviți endogeni, precum glucoza sau ureea, poate deteriora reabsorbția tubulară a Na^+-Cl^- și a apei, ducând la diureză osmotică. Manitolul exogen, folosit frecvent pentru scăderea presiunii intracerebrale, este filtrat de glomeruli, dar nu și reabsorbit de tubul proximal, cauzând astfel diureză osmotică. Medicamentele diuretice pot afecta selectiv reabsorbția de Na^+-Cl^- în locuri specifice la nivelul nefronului, ducând la excreție urinară crescută de Na^+-Cl^-. Alte medicamente pot induce natriureza ca efect secundar. De exemplu, acetazolamida poate inhiba absorbția Na^+-Cl^- la nivelul tubului proximal prin inhibarea anhidrazei carbonice. Antibioticele precum trimetoprim sau pentamidina inhibă reabsorbția de Na^+ la nivelul tubului distal prin canalele amilorid-sensibile ENaC, ducând la pierderea urinară de Na^+-Cl^-. Defectele ereditare ale proteinelor de transport renal sunt de asemenea asociate cu reducerea reabsorbției de Na^+-Cl^- și/sau apei filtrate. În alte cazuri, deficiența de mineralocorticoizi, rezistența la mineralocorticoizi sau inhibarea receptorului pentru mineralocorticoid pot reduce reabsorbția de Na^+-Cl^- de către nefronul distal aldosteron-sensibil. În sfârșit, leziunile tubulointerstițiale, cum se întâmplă în nefrita interstițială, leziunea tubulară acută sau uropatia obstructivă, pot reduce absorbția tubulară distală de Na^+-Cl^- și/sau apă.

Excreția excesivă de apă liberă (fără electroliți) poate duce, de asemenea, la hipovolemie, însă efectul asupra volumului LEC este de obicei mai puțin marcat datorită faptului că două treimi din volumul total de apă se pierde prin LIC. Excreția renală excesivă de apă se produce în cazul scăderii vasopresinei circulante sau a rezistenței renale la vasopresină (diabet insipid central și, respectiv, nefrogen).

Cauze extrarenale

Printre cauzele non-renale de hipovolemie se numără pierderea de lichide prin tractul gastrointestinal, tegument și sistemul respirator. Și acumularea de lichid în compartimente tisulare specifice – tipic în interstițiu, peritoneu sau tractul gastrointestinal – poate cauza hipovolemie.

Aproximativ 9 litri de lichide intră zilnic în tractul gastrointestinal, 2 litri prin ingestie și 7 litri prin secreție. Aproape 98% din acest volum este absorbit, astfel încât pierderea fecală de lichide este doar 100-200 ml. Reabsorbția deficitară sau secreția crescută de lichide la nivel gastrointestinal poate determina hipovolemie. Deoarece secrețiile gastrice au pH scăzut (concentrație crescută de H^+), pe când secrețiile biliare, pancreatice și intestinale sunt alcaline (concentrație crescută de HCO_3^-), vărsăturile și diareea sunt acompaniate adesea de alcaloză, respectiv acidoză metabolică.

Evaporarea apei prin intermediul tegumentelor și tractului respirator (pierderi insensibile) reprezintă calea majoră de pierdere de apă fără electroliți (apă liberă), tipic 500–650 ml pe zi în cazul adulților sănătoși. Această pierdere prin evaporare poate crește în cursul bolilor febrile sau a expunerii prelungite la căldură. Hiperventilația, de asemenea, poate crește pierderile insensibile prin intermediul tractului respirator, mai ales la pacienții ventilați. Umiditatea aerului inspirat este un alt factor determinant. În plus, efortul fizic sau/și temperatura mediului crescută pot crește pierderile insensibile prin transpirație, care este hipotonă comparativ cu plasma. Transpirația profuză fără repleția adecvată de apă și Na^+-Cl^- poate duce atât la hipovolemie, cât și la hipertonicitate. Din contră, repleția pierderilor insensibile doar prin apă liberă, dar fără substituția adecvată a electroliților, duce la hiponatremie hipovolemică.

Acumularea excesivă de lichid în interstițiu sau/și spațiile peritoneale poate duce și la hipovolemie

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

intravasculară. Creșterea permeabilității vasculare sau/și reducerea presiunii oncotice (hipoalbuminemie) alterează forțele Starling, rezultând un „al treilea spațiu" excesiv al volumului LEC. Acestea se petrec în sindromul septic, arsuri, pancreatită, hipoalbuminemie nutrițională și peritonită. Hipovolemia distributivă poate apărea în urma acumulării de lichide în compartimente specifice, de exemplu în lumenul intestinal, în caz de obstrucție gastrointestinală sau ileus. Hipovolemia poate apărea și după hemoragie extracorporală sau semnificativă într-un spațiu extensibil precum retroperitoneul.

Evaluarea diagnostică

Anamneza atentă a pacientului depistează de obicei cauza hipovolemiei. Simptomele hipovolemiei sunt nespecifice și includ: oboseală, slăbiciune, sete și vertij postural; cele mai severe simptome și semne sunt oligurie, cianoză, dureri abdominale și toracice, confuzie și obnubilare. Tulburările electrolitice asociate pot determina simptome suplimentare precum slăbiciune musculară la pacienții cu hipokalemie. La examinare, semne precum diminuarea turgescenței tegumentare sau mucoasa orală uscată sunt markeri ideali ce relevă scăderea volumului LEC (la adulți). Semne semnificative de hipovolemie sunt și presiunea venoasă jugulară scăzută, tahicardie ortostatică (creștere >15-20 bătăi/min după ortostatism) și hipotensiune ortostatică (scădere cu >10-20 mmHg a TA în ortostatism). Pierderile mai importante de lichide determină șoc hipovolemic manifestat prin hipotensiune, tahicardie, vasoconstricție periferică și hipoperfuzie periferică; acești pacienți pot avea și cianoză periferică, extremități reci, oligurie și alterarea statusului mental.

Analizele chimice de rutină pot evidenția o creștere a valorilor ureei și a creatininei sangvine, reflectând scăderea ratei de filtrare glomerulară. Creatinina reprezintă o măsură mai dependentă de rata de filtrare, deoarece nivelul ureei sangvine poate fi influențat de creșterea reabsorbției tubulare (azotemie prerenală), creșterea producției de uree în stările catabolice, hiperalimentație sau hemoragii gastrointestinale sau/și reducerea producției de urec în cazul aportului proteic scăzut. În șocul hipovolemic, testele funcționale hepatice și biomarkerii cardiaci pot evidenția ischemia acestor organe. Testele chimice de rutină și/sau gazometria sangvină pot releva existența tulburărilor acido-bazice. De exemplu, pierderea de bicarbonat în cazul bolilor diareice este o cauză foarte frecventă de acidoză metabolică; pacienții cu șoc hipovolemic sever pot dezvolta acidoză lactică, cu deficit mare de anioni.

Răspunsul neuroumoral la hipovolemie stimulează o creștere a reabsorbției tubulare renale de Na^+ și apă. Astfel, concentrația de Na^+ urinar este în mod tipic <20 mM în cauzele non-renale de hipovolemie, cu osmolaritatea urinei >450 mosmol/kg. Reducerea ratei de filtrare glomerulare și a furnizării de Na^+ la nivel tubular distal poate cauza un defect al excreției de potasiu, cu creșterea plasmatică a acestuia. De observat că pacienții cu hipovolemie și alcaloză hipocloremică (din cauza vărsăturilor, diareii sau diureticelor) au concentrația urinară a Na^+ > 20 mM și pH-ul urinar >7 din cauza creșterii HCO_3^- filtrat; concentrația urinară a Cl^- în aceste situații reprezintă un indicator de o acuratețe mai mare al statusul volemic, cu un nivel < 25 mM sugestiv pentru hipovolemie. Concentrația de Na^+ este adesea > 20 mM la pacienții cu hipovolemie de cauză *renală*, precum necroză tubulară acută; similar, pacienții cu diabet insipid vor avea o urină inadecvat de diluată.

TRATAMENT **Hipovolemia**

Obiectivele terapeutice în cazul pacienților cu hipovolemie sunt restaurarea normovolemiei și repleția lichidelor pierdute. Hipovolemia ușoară poate fi tratată uzual prin hidratare orală și o dietă de întreținere adecvată. Cazurile mai severe necesită hidratare pe cale intravenoasă, optând pentru soluția adecvată fiziopatologiei subiacente. Serul fiziologic (NaCl 0,9%, 154 mM Na^+) este cel mai adecvat lichid de resuscitare pentru pacienții cu hipovolemie severă normonatremică sau hiponatremică. Soluțiile coloidale precum albumina *i.v.* nu sunt obligatoriu superioare în acest scop. Pacienții hipernatremici ar trebui să primească o soluție hipotonă: 5% dextroză dacă pierderile se limitează la apă (diabet insipid) sau soluție salină hipotonă (1/2 sau 1/4 din salinitatea normală) dacă pierderile sunt și de Na^+ și Cl^-, pe lângă cele de apă. Pentru pierderile de bicarbonat și acidoză metabolică (apar frecvent în diaree), se administrează bicarbonat *i.v.*, sau soluție izotonă (150 meq Na^+-HCO_3^- în dextroză 5%) sau o soluție de bicarbonat în dextroză mai hipotonă ori soluție salină diluată. Pacienții cu hemoragie severă sau anemie ar trebui să primească transfuzii cu hematii, fără a crește hematocritul peste 35%.

TULBURĂRILE SODIULUI

Anomaliile concentrației de Na^+ seric sunt cauzate de anomalii ale homeostaziei apei ce duc la modificări ale raportului dintre Na^+ și cantitatea totală de apă din corp. Aportul de apă și vasopresina circulantă reprezintă cei doi factori-cheie de care depinde osmolaritatea serică. Defectele unuia sau ale ambelor mecanisme de apărare determină cele mai multe cazuri de hiponatremie și hipernatremie. Prin contrast, anomaliile homeostaziei sodiului *per se* duc la un deficit sau surplus al conținutului total de Na^+-Cl^-, determinant-cheie al volumul de lichid

extracelular și al integrității circulatorii. Statusul volemic modulează și eliberarea de vasopresină de către hipofiza posterioară, astfel încât hipovolemia este asociată cu niveluri circulatorii crescute ale acestui hormon, la orice nivel al osmolarității serice. Similar, în cauzele hipervolemice de subumplere arterială (insuficiență cardiacă sau cirozã), activarea neuroumorală este asociată cu creșterea nivelului de vasopresină circulantă, ducând la retenție de apă și hiponatremie. Un concept extrem de important în anomaliile sodiului este: concentrația absolută de sodiu plasmatic nu orientează medicul asupra statusului volemic al unui anumit pacient; acest lucru trebuie luat în considerare în abordarea diagnostică și terapeutică.

HIPONATREMIA

Hiponatremia, definită ca o concentrație a $Na^+ < 135$ mM, este o anomalie foarte frecventă, ce apare la aproximativ 22% din pacienții internați. Această tulburare este aproape întotdeauna rezultatul creșterii vasopresinei circulante sau/și al creșterii sensibilității renale la vasopresină, combinate cu orice aport de apă liberă; o excepție notabilă este hiponatremia în urma aportului scăzut de solviți (vezi mai jos). Hiponatremia este subdivizată, din punct de vedere diagnostic, în 3 grupe, în funcție de anamneza clinică și statusul volemic: hipovolemică, euvolemică și hipervolemică (Fig. 37-5).

Hiponatremia hipovolemică

Hipovolemia determină o activare neuroumorală marcată, crescând nivelul de vasopresină circulantă. Această creștere ajută la menținerea tensiunii arteriale prin intermediul receptorilor vasculari și al barocereceptorilor V_{1A} și mărește reabsorbția de apă prin receptorii renali V_2; activarea acestora din urmă poate duce la hiponatremie în condițiile unui aport crescut de apă liberă. Cauzele extrarenale ale hiponatremiei hipovolemice includ pierderile de Na^+-Cl^- și de apă pe căi gastrointestinale (vărsături, diaree, tub de dren etc.) și pierderile insensibile (transpirație, arsuri), fără repleția orală adecvată de lichide; concentrația Na^+ urinar este în mod tipic <20 mM. Acești pacienți pot fi considerați din punct de vedere clinic euvolemici, cu doar concentrația Na^+ urinar mai mică indicând cauza hiponatremiei. Într-adevăr, concentrația Na^+ urinar <20 mM în absența oricărei cauze de hiponatremie hipervolemică prezice o creștere rapidă a Na^+ plasmatic ca răspuns la administrarea intravenoasă de ser fiziologic; acesta induce diureză apoasă pe măsură ce nivelurile de vasopresină circulantă cresc exagerat.

Cauzele *renale* de hiponatremie hipovolemică sunt pierderile inadecvate de Na^+-Cl^- în urină, ce determină o depleție volemică și o creștere a nivelului de vasopresină circulantă; concentrația Na^+ urinar este în mod tipic >20 mM (Fig. 37-5). Deficiența aldosteronului circulant

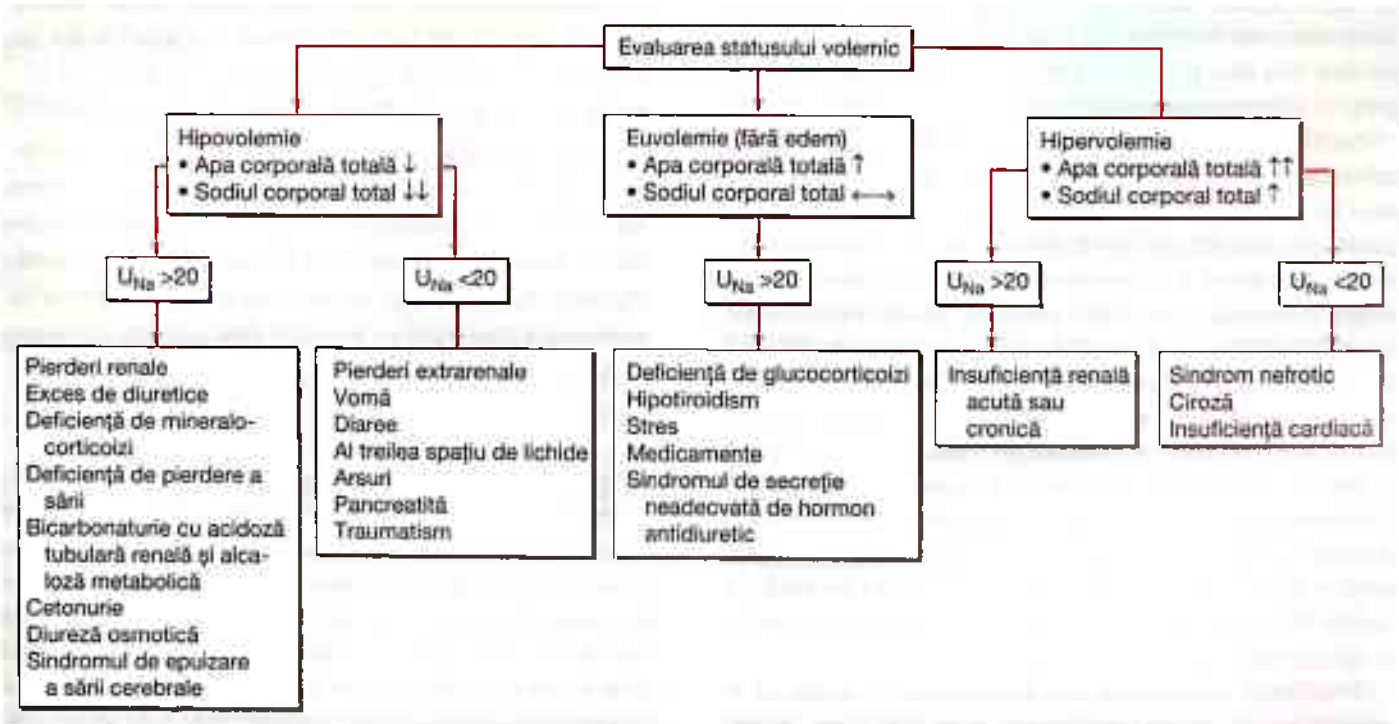


FIGURA 37-5
Abordarea diagnosticului în hiponatremie. (De la S Kumar, T Berl; „Bolile metabolismului apei", în *Atlas of Diseases of the Kidney*, RW Schrier [ed] Philadelphia, Current Medicine, Inc, 1999; cu permisiune.)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

sau/și a efectelor renale ale acestuia determină hiponatremie în insuficiența suprarenaliană primară și alte cauze de hipoaldosteronism; hiperkalemia și hiponatremia în cazul unui pacient hipotensiv sau/și hipovolemic cu o concentrație mărită a Na^+ urinar (mult >20 mM), trebuie să sugereze puternic acest diagnostic. Nefropatiile cu pierdere de sare pot determina hiponatremie când aportul de sodiu este redus din cauza funcției tubulare renale diminuate; cauzele tipice sunt nefropatie de reflux, nefropatii interstițiale, uropatie postobstructivă, boala chistică medulară și faza de recuperare a necrozei tubulare acute. Diureticele tiazidice determină hiponatremie prin mai multe mecanisme, precum polidipsie și depleție volumică indusă de ele. Notabil, tiazidele nu inhibă mecanismul de concentrare renală, astfel încât vasopresina circulantă are un efect maxim asupra retenției renale de apă. În comparație, diureticele de ansă, ce sunt asociate mai puțin frecvent cu hiponatremia, inhibă absorbția de Na^+-Cl^- și K^+ de către ramul ascendent gros al ansei Henle, abolind mecanismul contracurent și reducând capacitatea de concentrare a urinei. De asemenea, creșterea excreției unui solvit activ osmotic nereabsorbabil sau puțin reabsorbabil poate determina depleție volemică și hiponatremie; cauze importante sunt glicozuria, cetonuria (în înfometare sau cetoacidoză diabetică ori alcoolică), bicarbonaturia (în acidoza renală tubulară sau alcaloza metabolică, în care bicarbonaturia asociată conduce la pierderea de Na^+).

În sfârșit, sindromul de epuizare a sării cerebrale este o cauză rară de hiponatremie hipovolemică, ce combină hiponatremia cu hipovolemia clinică și natriureza neadecvată în asociere cu afecțiuni intracraniene; afecțiunile asociate includ hemoragie subaracnoidiană, traumatism cranio-cerebral, craniotomie, encefalită și meningită. Diagnosticul diferențial se face cu sindromul de diureză inadecvată (SIAD), care este mai frecvent; sindromului de epuizare a sării cerebrale răspunde la repleția agresivă cu Na^+-Cl^-.

Hiponatremia hipervolemică

Pacienții cu hiponatremie hipervolemică prezintă creșterea Na^+-Cl^- total corporal acompaniată de creșterea proporțional *mai mare* a apei corporale totale, ceea ce duce la o concentrație scăzută de Na^+ plasmatic. Ca și în hiponatremia hipovolemică, anomaliile cauzatoare pot fi diferențiate pe baza efectului asupra concentrației de Na^+ urinar, cu insuficiența renală acută sau cronică asociată doar cu creșterea concentrației de Na^+ urinar (Fig. 37-5). Fiziopatologia hiponatremiei în cazul tulburărilor edematoase avide de sodiu (insuficiență cardiacă congestivă, ciroză și sindrom nefrotic) este similară cu cea din hiponatremia hipovolemică, cu excepția faptului că umplerea arterială și integritatea circulatorie scad din cauza unor factori etiologici specifici (disfuncție cardiacă în insuficiența cardiacă congestivă și vasodilatație periferică în ciroză). Concentrația de Na^+ urinar este în mod tipic foarte scăzută, <10 mM, chiar după hidratare cu ser fiziologic; această stare avidă de Na^+ poate fi mascată de terapia cu diuretice. Gradul hiponatremiei oferă un indiciu indirect al activării neuroumorale asociate și este un important indicator de prognostic în hiponatremia hipervolemică.

Hiponatremia euvolemică

Hiponatremia euvolemică poate apărea în stări de hipotiroidism moderat sau sever, cu corectare după dobândirea eutiroidiei. Hiponatremia severă poate fi și o consecință a insuficienței suprarenaliene secundare unei afecțiuni hipofizare; deficitul de aldosteron circulant în insuficiența suprarenaliană primară cauzează hiponatremie *hipovolemică*, pe când deficiența predominant de glucocorticoizi în insuficiența suprarenaliană secundară este asociată cu hiponatremie *euvolemică*. Glucocorticoizii exercită un feedback negativ asupra eliberării de vasopresină de către hipofiza posterioară, astfel încât substituția cu hidrocortizon la acești pacienți va normaliza rapid răspunsul vasopresinei la osmolaritate, reducând vasopresina circulantă.

Cea mai frecventă cauză de hiponatremie euvolemică este sindromul de antidiureză inadecvată (SIAD) (**Tabelul 37-1**). Apariția hiponatremiei în SIAD necesită un aport de apă liberă, cu aport persistent la osmolaritatea serică – mai mică decât pragul uzual pentru sete; cum este de așteptat, pragul osmotic și curba de răspuns osmotic pentru senzația de sete sunt deplasate în jos în cazul SIAD. Au fost descoperite patru tipare diferite de secreție a vasopresinei în cazul pacienților cu acest sindrom, în mare parte independente de cauza subiacentă. O secreție aberantă, neregulată de vasopresină se observă la aproximativ o treime din pacienți, fără o corelație evidentă între osmolaritatea serică și nivelul de vasopresină circulantă. Alți pacienți nu pot suprima secreția de vasopresină în condiții de osmolaritate serică scăzută, dar au o curbă de răspuns normală în condiții hiperosmolare; alții au un osmostat de reglare resetat cu un prag mai scăzut al osmolarității și o curbă de răspuns osmotic deviată la stânga. Al patrulea tipar constă în pacienții care nu au un nivel detectabil de vasopresină circulantă, sugerând fie o funcție crescută de reabsorbție renală de apă, fie o substanță antidiuretică circulantă diferită de vasopresină. Mutații de hiperfuncție ale unui singur element constituent al receptorului de vasopresină V_2 duc la activarea constituțională a receptorului în absența vasopresinei și la un subset nefrogen de SIAD.

Strict vorbind, pacienții cu SIAD nu sunt euvolemici, dar au un volum mărit subclinic din cauza retenției de apă și Na^+-Cl^- induse de vasopresină; mecanismele de evitare ale vasopresinei invocate de creșteri susținute ale acesteia servesc la limitarea transportului tubular distal renal, menținând o stare de echilibru ușor hipervolemică. Acidul uric seric este de obicei scăzut (<4 mg/dl) în cazul pacienților cu SIAD, concordant cu supresia transportului tubular proximal în condițiile creșterii transportului

TABELUL 37-1

CAUZELE SINDROMULUI DE ANTIDIUREZĂ INADECVATĂ

BOLI MALIGNE	BOLI PULMONARE	AFECȚIUNI ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL	MEDICAMENTE	ALTE CAUZE
Carcinom pulmonar cu celule mici	Infecții	Infecție	Medicamente care stimulează eliberarea VP sau accentuează acțiunea sa	Ereditare (mutațiile de hiperfuncție a receptorului vasopresinei V_2)
Mezoteliom	Pneumonie bacteriană	Encefalită	Clorpropamidă	Idiopatice
Orofaringe	Pneumonie virală	Meningită	SSRI	Tranzitorii
Tract gastrointestinal	Abces pulmonar	Abces cranian	Antidepresive triciclice	Efort de anduranță
Stomac	Tuberculoză	Febra pătată a Munților Stâncoși	Clofibrat	Anestezie generală
Duoden	Aspergiloză	SIDA	Carbamazepină	Greață
Pancreas	Astm	Hemoragie și mase lezionale	Vincristină	Durere
Tract genitourinar	Fibroză chistică	Hematom subdural	Nicotină	Stres
Uretră	Insuficiență respiratorie asociată cu presiune pozitivă de respirație	Hemoragie subarahnoidiană	Narcotice	
Vezică urinară		Accident cerebrovascular	Medicamente antipsihotice	
Prostată		Tumori craniene	Ifosfamidă	
Endometru		Traumatism cefalic	Ciclofosfamidă	
Timom endocrin		Hidrocefalie	Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene	
Limfoame		Tromboza sinusului cavernos	MDMA (ecstasy)	
Sarcoame		Altele	Analogi de VP	
Sarcom Ewing		Scleroză multiplă	Desmopresină	
		Sindrom Guillan-Barré	Oxitocină	
		Sindrom Shy-Drager	Vasopresină	
		Delirium tremens		
		Polifirie intermitentă acută		

Abrevieri: SIDA, sindromul imunodeficienței dobândite, VP, vasopresină, MDMA, 3-4 metilendioxi-metamfetamină (ecstasy), SSRI, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei.

Sursa: Din DH Ellison, T Berl; *N Engl J Med* 356: 2064, 2007.

tubular distal de Na^+-Cl^- și apă; prin contrast, pacienții cu hiponatremie hipovolemică sunt de obicei hiperuricemici din cauza activării transportului de Na^+-Cl^- și urați la nivelul tubului proximal.

Cauze frecvente ale SIAD includ afecțiuni pulmonare (pneumonie, tuberculoză, revărsat pleural) și boli ale sistemului nervos central (tumoră, hemoragie subarahnoidiană, meningită etc.). SIAD apare și în cazul tumorilor maligne, mai frecvent în carcinomul pulmonar cu celule mici (75% din cazurile de SIAD asociat neoplaziilor); 10% din pacienții cu această tumoră vor avea o concentrație a Na^+ plasmatic <130 mM la prezentarea inițială. SIAD este o și complicație comună a anumitor medicamente, cel mai frecvent inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (SSRI). Alte substanțe potențează efectul renal al vasopresinei fără a exercita efecte directe asupra nivelurilor circulante ale acesteia (Tabelul 37-1).

Aportul scăzut de solviți și hiponatremia

Hiponatremia apare ocazional la pacienții cu un aport foarte scăzut de solviți în alimentație. Clasic, se întâlnește la alcoolicii al căror unic nutrient este berea, de unde și denumirea de „potomania berii"; berea are un conținut foarte scăzut de proteine și sare, cu o concentrație de Na^+ de 1-2 mmol/L. Sindromul a fost descris și la pacienți nonalcoolici care au un aport de solviți foarte redus ca urmare a dietelor cu restricție de nutrienți, de exemplu cele vegetariene extreme. Pacienții cu hiponatremie cauzată de aportul scăzut de solviți prezintă în mod tipic osmolaritate urinară foarte scăzută, <100-200 mosmol/kg, și concentrația Na^+ urinar <10-20 mM. Anomalia fundamentală este aportul inadecvat de solviți în dietă; excreția redusă de solviți limitează excreția apei, astfel încât hiponatremia rezultă după o relativ modestă polidipsie. Capacitatea de excreție a apei

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

libere este deci în funcție de excreția solviților urinari; în cazul unei osmolarități urinare de 80 mosmol/kg, clearance-ul apei libere este de 2,7 L zilnic pentru o excreție a solviților de 300 mosmol/zi, 5,4 L zilnic la 600 mosmol/zi și 8,1 L la 900 mosmol/zi. Nivelul de vasopresină nu a fost raportat în cazul pacienților cu potomania berii, dar este de așteptat să fie supresat sau rapid supresibil prin hidratare cu soluții saline; aceasta se potrivește cu corecția foarte rapidă a concentrației de Na^+ plasmatic, ce poate fi văzută după hidratarea cu soluție salină. Reluarea unei diete normale sau/și hidratarea cu soluții saline vor corecta deficitul cauzal al excreției de solviți urinari, astfel încât pacienții cu potomania berii își corectează concentrația plasmatică a Na^+ la puțin timp de la internarea în spital.

Aspectele clinice ale hiponatremiei

Hiponatremia induce turgescența celulară generalizată, o consecință a mișcării apei împotriva gradientului osmotic din compartimentul lichidului extracelular hipoton spre cel intracelular. Simptomele hiponatremiei sunt în primul rând neurologice, reflectând dezvoltarea edemului cerebral în cutia craniană rigidă. Răspunsul inițial al sistemului nervos central la hiponatremia acută este creșterea presiunii interstițiale, ducând la deplasarea solviților și a lichidului extracelular din spațiul interstițial spre lichidul cefalorahidian și apoi în circulația sistemică. Acestea sunt însoțite de efluxul ionilor intracelulari majori, Na^+, K^+ și Cl^- din celulele nervoase. Encefalopatia hiponatremică acută apare când aceste mecanisme de reglare a volumului sunt depășite de creșterea bruscă a tonicității, determinând edem cerebral acut. Simptomele precoce pot include greață, cefalee și vărsături. Însă complicațiile severe pot apărea rapid, inclusiv convulsii, hernierea trunchiului cerebral, comă și exitus. O complicație importantă a hiponatremiei acute este insuficiența respiratorie normo- sau hipercapnică; hipoxemia asociată poate amplifica afectarea neurologică. Insuficiența respiratorie normocapnică este cauzată în acest caz de edemul pulmonar neurogen, noncardiogen, cu presiunea capilară pulmonară blocată normală.

Hiponatremia acută simptomatică reprezintă o urgență medicală, ce apare într-un anumit număr de cazuri (**Tabelul 37-2**). Femeile, în special înainte de menopauză, sunt mai predispuse la encefalopatie și sechele neurologice severe. Hiponatremia acută are de obicei o componentă iatrogenă, de exemplu când li se administrează lichide hipotone *i.v.* postoperator pacienților cu vasopresină circulantă crescută. Hiponatremia asociată efortului fizic, o importantă problemă clinică la maratoane și alte evenimente de anduranță, a fost corelată similar atât cu creșterea nonosmotică a nivelului de vasopresină circulantă, cât și cu aportul excesiv de apă liberă. Drogurile recreaționale, în special ectasy (MDMA, 3,4-metilendioxi-metamfetamina) induc rapid și puternic senzația de sete și secreția de vasopresină, cauzând hiponatremie acută severă.

Hiponatremia cronică, persistentă, apare în urma unui eflux de elemente organice (creatină, beatină, glutamat, mioinozitol și taurină) de la nivelul celulelor nervoase; acest răspuns reduce osmolaritatea intracelulară și gradientul osmotic, favorizând intrarea apei. Această scădere a osmoliților intracelulari devine completă în 48 de ore, perioada care definește clinic hiponatremia cronică; definiția temporală are o relevanță considerabilă în ceea ce privește tratamentul hiponatremiei (vezi mai jos). Răspunsul celular la hiponatremia cronică nu protejează pacientul în totalitate de apariția simptomelor, care pot fi vărsături, greață, confuzie și convulsii, de obicei la o concentrație a Na^+ plasmatic <125 mM. Chiar și pacienții considerați asimptomatici pot manifesta mici defecte de mers și cognitive, reversibile prin corectarea hiponatremiei; hiponatremia cronică asimptomatică crește riscul de cădere. Hiponatremia cronică crește și riscul de fracturi osoase asociate disfuncțiilor neurologice și scăderii densității osoase asociată hiponatremiei. Deci, ar trebui făcută orice încercare de corectare în siguranță a concentrației plasmatice a Na^+ la pacienții cu hiponatremie cronică, chiar și în absența simptomelor evidente (vezi secțiunea privind tratamentul hiponatremiei, mai jos).

Managementul hiponatremiei cronice este complicat semnificativ de asimetria răspunsului celular la corectarea concentrației de Na^+ plasmatic. În mod specific, *reacumularea* de osmoliți organici de către celulele cerebrale este atenuată și întârziată pe măsură ce osmolaritatea crește după corecția hiponatremiei, uneori ducând la pierderea degenerativă a oligodendrocitelor și la sindromul de demielinizare osmotică (SDO). Corectarea rapidă a hiponatremiei (>8–10 mM în 24 ore sau 18 mM în 48 ore) este asociată și cu întreruperea integrității barierei hematoencefalice, permițând pătrunderea mediatorilor imuni, care pot contribui la demielinizare. Leziunile din SDO afectează clasic puntea lui Varolio, o structură la nivelul căreia reacumularea osmoliților osmotici este foarte accentuată; din punct

TABELUL 37-2

CAUZELE HIPONATREMIEI ACUTE

Iatrogene
Postoperator: femei la menopauză
Lichide hipotone cu o cauză de ↑ a vasopresinei
Irigare cu glicină: RTUP, chirurgie uterină
Pregătire pentru colonoscopie
Instituire recentă de tiazide
Polidipsie
Ingestia MDMA
Indusă de efort
Multifactorială, de ex. tiazide și polidipsie

Abrevieri: MDMA, 3,4 metilendioximetamfetamina (ecstasy); RTUP, rezecția transuretrală a prostatei.

de vedere clinic, pacienții cu mielinoliză pontină centrală pot dezvolta la una sau mai multe zile după supracorectarea hiponatremiei, paraparezã sau tetraparezã, disfagie, dizartrie, diplopie, „sindromul *locked-in*" și/sau pierderea cunoștinței. Și alte regiuni ale creierului pot fi implicate în acest sindrom, cel mai frecvent în asociere cu leziunile punții, dar ocazional izolate; în ordinea frecvenței, leziunile de mielinoliză extrapontină pot apărea în cerebel, corpul geniculat lateral, talamus, putamen și cortexul cerebral sau subcortical. Aspectele clinice ale SDO pot varia în funcție de extinderea și localizarea mielinolizei extrapontine, cu dezvoltarea ataxiei, mutismului, parkinsonismului, distoniei și catatoniei. Scăderea concentrației plasmatice a Na^+ după corectarea rapidă a acesteia poate să prevină sau să atenueze SDO (vezi secțiunea privind tratamentul hiponatremiei, mai jos). Cu toate acestea, chiar și o corecție suficient de lentă poate fi asociată cu SDO, în special la pacienții cu factori de risc suplimentari, precum alcoolism, malnutriție, hipokalemie și transplant hepatic.

Evaluarea diagnostică a hiponatremiei

Abordarea clinică a pacientului hiponatremic ar trebui să se centreze pe cauza subiacentă; anamneza medicamentoasă detaliată este de o importanță majoră (Tabelul 37-1). Evaluarea clinică atentă a statusului volemic este obligatorie pentru abordarea diagnostică clasică a hiponatremiei. Mai ales în cazurile severe, hiponatremia este multifactorială; evaluarea clinică ar trebui să ia în considerare *toate* cauzele posibile ale excesului de vasopresină circulantă, inclusiv statusul volemic, medicamente și prezența greșurilor și/sau durerii. Imagistica radiologică poate fi adecvată pentru a evalua dacă pacienții au o cauză pulmonară sau a sistemului nervos central pentru hiponatremie. O radiografie toracică poate să nu detecteze carcinomul pulmonar cu celule mici; efectuarea unei CT toracice ar trebui luată în considerare la pacienții cu risc crescut de cancer (cu istoric de fumători).

Investigațiile de laborator trebuie să includă măsurarea osmolarității serice pentru a exclude pseudohiponatremia, definită ca o coexistență între hiponatremie și tonicitate plasmatică normală sau crescută. Cele mai multe laboratoare măsoară concentrația plasmatică a Na^+ prin testarea mostrelor diluate cu electrozi ion-sensibili automați, corecția pentru această diluție făcându-se pe baza faptului că plasma este 93% apă; această corecție poate fi inexactă în cazul celor cu pseudohiponatremie din cauza hiperlipidemiei extreme sau/și hiperproteinemiei. Osmolaritatea măsurată ar trebui convertită în osmolaritate efectivă (tonicitate), scăzând concentrația măsurată de uree (divizat la 2,8 dacă e în mg/dL); pacienții cu hiponatremie au o osmolaritate efectivă de <275 mosmol/kg.

Creșterea nivelului ureei și al creatininei în analizele de rutină poate indica disfuncția renală ca posibilă cauză a hiponatremiei, pe când hiperkalemia poate sugera o insuficiență suprarenaliană sau hipoaldosteronism. Și glucoza serică ar trebui dozată; concentrația plasmatică a Na^+ scade cu aproximativ 1,6-2,4 mM la fiecare creștere a glucozei cu 100 mg/dL din cauza efluxului de apă indus de glucoza din celule; aceasta este considerată hiponatremia „adevărată" și se rezolvă odată cu corectarea hiperglicemiei. Și acidul uric trebuie dozat; în timp ce pacienții cu fiziologie de tip SIAD vor fi tipic hipouricemici (acidul uric seric <4 mg/dl), cei cu depleție volemică vor fi adesea hiperuricemici. În situații clinice specifice, trebuie evaluate și funcțiile tiroidiană, suprarenaliană și hipofizară; hipotiroidismul și insuficiența suprarenaliană secundară insuficienței hipofizare sunt cauze importante de hiponatremie euvolemică, în timp ce insuficiența suprarenaliană primară cauzează hiponatremie hipovolemică. Testul de stimulare cu cosyntropin este necesar pentru a evalua insuficiența suprarenaliană primară.

Electroliții urinari și osmolaritatea sunt teste cruciale în evaluarea inițială a hiponatremiei. Concentrația urinară a Na^+ <20-30 mM este concordantă cu hiponatremia hipovolemică în absența clinică a sindromului hipervolemic avid de Na^+, precum ICC (Fig. 37-5). Prin contrast, la pacienții cu SIAD, concentrația de Na^+ urinar este > 30 mM. Cu toate acestea, poate exista o suprapunere importantă a concentrației urinare a Na^+ la pacienții cu SIAD cu hiponatremia hipovolemică, în special la vârstnici. Standardul de aur pentru diagnosticul hiponatremiei hipovolemice este demonstrația corecției concentrației de Na^+ plasmatic după hidratare cu ser fiziologic. Pacienții cu hiponatremie tiazidică pot avea concentrația de Na^+ urinar mai crescută decât era de așteptat, precum și alte elemente sugestive pentru SIAD; ar trebui amânată stabilirea diagnosticului de SIAD până la 1-2 săptămâni după întreruperea tiazidei. Osmolaritatea urinei < 100 mosmol/kg sugerează polidipsie, iar o valoare > 400 mosmol/kg indică faptul că excesul de vasopresină are un rol mai important, în timp ce valorile intermediare concordă mai mult cu o fiziopatologie multifactorială (exces de vasopresină cu o componentă semnificativă de polidipsie). Pacienții cu hiponatremie cauzată de potomania berii au în mod tipic concentrația urinară a Na^+ < 20 mM și osmolaritatea urinară < 100-200. Măsurarea K^+ urinar este necesară pentru a calcula raportul electroliților urinari/plasmatici, util pentru a prezice răspunsul la restricția de lichide (vezi secțiunea privind tratamentul hiponatremiei, mai jos).

TRATAMENT Hiponatremia

Trei considerente majore ghidează terapia hiponatremiei. În primul rând, prezența și/sau severitatea simptomelor determină urgența și obiectivele tratamentului. Pacienții cu hiponatremie acută (Tabelul 37-2) au

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

simptome care merg de la cefalee, greţuri şi/sau vărsături până la convulsii, obnubilare şi herniere centrală. Cei cu hiponatremie cronică mai prelungită de 48 de ore este mai puţin probabil să aibă simptome severe. În al doilea rând, pacienţii cu hiponatremie cronică prezintă risc de SDO dacă concentraţia de Na^+ plasmatic este corectată cu >8-10 mM în primele 24 de ore şi/sau cu >18 mM în primele 48 de ore. În al treilea rând, răspunsul la intervenţii precum administrarea de soluţie salină hipertonă, izotonă sau antagonişti ai vasopresinei poate fi foarte imprevizibil, şi de aceea este imperativă monitorizarea frecventă a concentraţiei plasmatice de sodiu în timpul terapiei de corecţie.

De îndată ce a fost stabilită urgenţa de a corecta concentraţia şi s-a instituit terapia adecvată, atenţia trebuie concentrată pe tratamentul sau diminuarea cauzei subiacente. Pacienţii cu hiponatremie euvolemică cauzată de SIAD, hipotiroidism sau insuficienţă suprarenaliană secundară vor răspunde favorabil la tratamentul cauzei subiacente, prin creşterea concentraţiei de Na^+ plasmatic. Totuşi, nu toate cauzele SIAD sunt reversibile imediat, necesitând terapie farmacologică pentru a creşte concentraţia de Na^+ plasmatic (vezi mai jos). Hiponatremia hipovolemică va răspunde la hidratarea *i.v.* cu ser fiziologic, prin reducerea rapidă a vasopresinei circulante şi diureză apoasă bruscă; poate fi necesară reducerea ratei de corecţie dacă anamneza sugerează că hiponatremia a fost cronică, adică prezentă mai mult de 48 de ore (vezi mai jos). Hiponatremia hipervolemică provocată de insuficienţa cardiacă congestivă răspunde adeseori la terapia îmbunătăţită a cardiomiopatiei de bază (de ex. după instituirea sau intensificarea inhibării enzimei de conversie a angiotensinei ACE). În sfârşit, pacienţii cu hiponatremie, din cauza potomaniei berii şi aport redus de solviţi, răspund foarte rapid la soluţie salină *i.v.* şi revenirea la o dietă normală. Important, aceşti pacienţi au un risc foarte mare de a dezvolta SDO din cauza hipokalemiei asociate, a alcoolismului şi malnutriţiei şi au risc mare de supracorecţie a concentraţiei Na^+ plasmatic.

Deprivarea hidratării a fost pentru mult timp baza terapiei hiponatremiei cronice. Însă pacienţii care excretă o cantitate minimă de apă liberă vor avea nevoie de o restricţie lichidiană mult mai agresivă; aceasta este foarte dificil de tolerat de pacienţii cu SIAD din cauza senzaţiei de sete care este stimulată în mod neadecvat. Raportul electroliţi urinari/ plasmatici ($[Na^+] + [K^+]$ urinar/$[Na^+]$ plasmatic) poate fi folosit ca un indicator rapid al excreţiei de apă liberă (**Tabelul 37-3**); pacienţii cu raportul >1 trebuie să fie restricţionaţi mai agresiv (<500 ml/zi), cei cu raportul de ~1, – 500-700 ml/zi, iar cei cu raportul <1, – 1000 ml/zi. La pacienţii hipokalemici, înlocuirea potasiului va determina o creştere a Na^+ plasmatic, deoarece concentraţia Na^+ plasmatic depinde de Na^+ şi K^+ transferabili raportaţi la apa corporală totală; o consecinţă este că repleţia agresivă a K^+ are potenţial de supracorecţie a concentraţiei de Na^+ plasmatic, chiar în absenţa soluţiei saline hipertone. Concentraţia de Na^+ plasmatic tinde, de asemenea, să răspundă unei creşteri a aportul de solviţi din dietă, ceea ce creşte capacitatea de excreţie a apei libere; oricum, folosirea ureei orale şi/ sau tabletelor de sare în acest scop nu este în general practică sau bine tolerată.

Pacienţii la care terapia de restricţionare a lichidelor, înlocuire a potasiului şi/sau aport crescut de solviţi eşuează pot necesita terapie farmacologică pentru a creşte concentraţia de Na^+ plasmatic. Mulţi pacienţi cu SIAD răspund la terapia combinată cu administrare orală de furosemid, 20 mg de două ori pe zi (doze mai mari pot fi necesare în insuficienţa renală) şi tablete de sare; furosemidul inhibă mecanismul renal contracurent şi aboleşte capacitatea de concentrare urinară, pe când tableta de sare contracarează natriureza asociată cu diureticul. Demeclociclina este un inhibitor puternic al celulelor principale şi poate fi administrată pacienţilor cu un nivel de Na^+ care nu creşte ca răspuns la furosemid şi tablete de sare. Acest medicament poate fi însoţit de o reducere a filtrării glomerulare ca urmare a natriurezei

TABELUL 37-3

MANAGEMEMTUL HIPERNATREMIEI

Deficitul de apă
1. Estimarea apei totale corporale (ATC): 50% din greutatea corporală la femei şi 60% la bărbaţi
2. Calcularea deficitului de apă liberă: {([Na^+]-140)/140} × ATC
3. Administrarea deficitului pe parcursul a 48-72 h, fără scăderea concentraţiei plasmatice de Na^+ cu mai mult de 10 mM/24 h
Pierderile continue de apă
4. Calcularea clearance-ului apei libere de electroliţi, C_eH_2O: $C_eH_2O = \frac{V(1-[U_{Na} + U_K]/P_{Na})}{P_{Na}}$ Unde V e volumul urinar, U_{Na} e Na^+ urinar, U_K e K^+ urinar şi P_{Na} e Na^+ plasmatic
Pierderile insensibile
5. Aproximativ 10 mL/kg pe zi: mai puţin dacă este ventilat, mai mult dacă este febril
Total
6. Adunarea componentelor pentru determinarea deficitului de apă şi a pierderilor continue de apă; corectarea deficitului de apă pe parcursul a 48-72 h şi substituţia pierderii zilnice de apă. Evitarea corecţiei Na^+ plasmatic cu mai mult de 10 mM/zi

excesive și/sau toxicității renale directe; trebuie evitat în special la pacienții cu ciroză, care prezintă risc mai mare de nefrotoxicitate din cauza acumulării medicamentului.

Antagoniștii de vasopresină (vaptani) sunt foarte eficace în tratarea SIAD și hiponatremiei hipervolemice din cauza insuficienței cardiace sau cirozei, crescând corespunzător concentrația plasmatică de Na^+ ca rezultat al efectelor lor acvaretice (creșterea clearance-ului apei libere). Cei mai mulți dintre acești agenți antagonizează specific receptorii de vasopresină V_2; tolvaptan este în prezent singurul antagonist oral de V_2 aprobat de FDA. Conivaptan, singurul vaptan intravenos disponibil, este un antagonist mixt V_{1A}/V_2 cu risc de hipotensiune din cauza inhibării receptorilor V_{1A}. Terapia cu vaptani trebuie instituită în spital, cu liberalizarea restricției lichidelor (>2 L/zi) și monitorizarea atentă a concentrației plasmatice de Na^+. Deși acești agenți sunt aprobați pentru managementul hiponatremiei hipovolemice și hiponatremiei acute, indicațiile clinice pentru ele nu sunt complet clare. Tolvaptanul este probabil cel mai adecvat pentru managementul SIAD persistent (de ex. în carcinomul pulmonar cu celule mici) care nu a răspuns la restricția apei și/sau administrarea orală de furosemid sau tablete cu sare.

Tratamentul hiponatremiei simptomatice acute trebuie să includă soluție salină hipertonă 3% (515 mM) pentru a crește acut concentrația plasmatică de Na^+ cu 1-2 mM/h până la un total de 4-6 mM; această creștere modestă este tipic suficientă pentru ameliorarea simptomelor acute severe, după care sunt adecvate recomandările ghidurilor pentru corecția hiponatremiei „cronice" (vezi mai jos). Au fost dezvoltate câteva ecuații pentru estimarea frecvenței necesare pentru soluția salină hipertonă. Abordarea tradițională este de a calcula deficitul de Na^+, în care deficitul $Na^+ = 0,6 \times$ greutatea corporală x (concentrația plasmatică țintită Na^+ – concentrația plasmatică de start Na^+), urmată de calculul frecvenței cerute. În ciuda metodei folosite pentru determinarea frecvenței de administrare, creșterea concentrației plasmatice de Na^+ poate fi foarte imprevizibilă în timpul tratamentului cu soluții saline hipertone din cauza modificărilor rapide ale fiziologiei subiacente; concentrația plasmatică de Na^+ trebuie monitorizată la fiecare 2-4 ore în timpul tratamentului, cu modificări adecvate ale terapiei, pe baza frecvenței modificărilor observate. Administrarea oxigenului suplimentar și suportul ventilator sunt, de asemenea, critice în managementul pacienților cu hiponatremie acută care dezvoltă edem pulmonar acut sau insuficiență respiratorie hipercapnică. Diureticele de ansă *i.v.* ajută la tratarea edemului pulmonar acut și cresc, de asemenea, excreția apei libere prin interferența cu sistemul renal de multiplicare contracurent. Antagoniștii vasopresinei *nu* au un rol aprobat în managementul hiponatremiei acute.

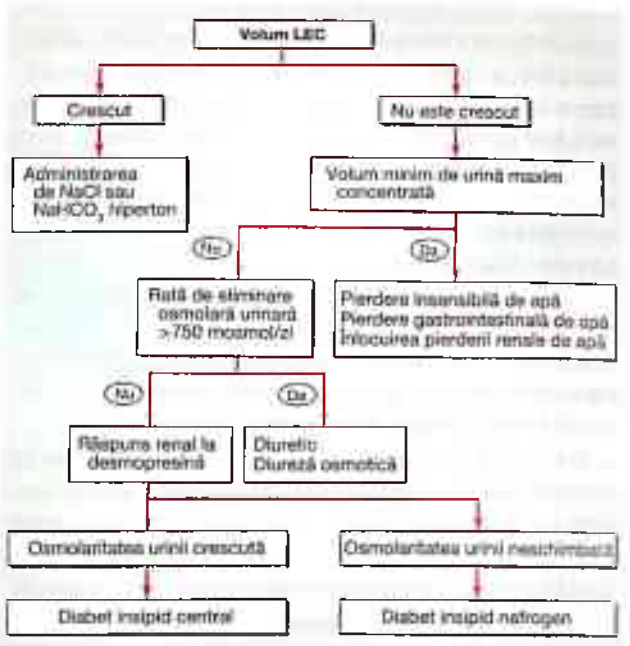


FIGURA 37-6
Abordarea diagnosticului în hipernatremie. LEC, lichid extracelular.

Frecvența corecției trebuie să fie comparativ lentă în hiponatremia *cronică* (<8-10 mM în primele 24 de ore și <18 mM în primele 48 de ore), pentru evitarea SDO. Supracorecția concentrației plasmatice de Na^+ poate apărea când nivelul VP se normalizează rapid, de exemplu după tratamentul pacienților cu hiponatremie hipovolemică cronică cu soluție salină *i.v.* și după substituția glucocorticoizilor la pacienții cu hipopituitarism și insuficiență suprarenaliană secundară. Aproximativ 10% din pacienții tratați cu vaptani se vor supracorecta; riscul este crescut dacă aportul de apă nu este liberalizat. Dacă Na^+ plasmatic se supracorectează după terapie – cu soluții saline hipertone, izotone sau vaptan –, hiponatremia poate fi reindusă în siguranță sau stabilizată prin administrarea *agonistului* vasopresinei desmopresină acetat (DDAVP) și/sau administrarea de apă liberă, de obicei soluție apoasă de dextroză 5% *i.v.*; scopul este de a preveni sau inversa dezvoltarea SDO.

HIPERNATREMIA

Etiologie

Hipernatremia este definită ca o creștere a concentrației de Na^+ plasmatic >145 mM. Considerabil mai puțin frecventă decât hiponatremia, hipernatremia este asociată cu o rată de mortalitate de 40-60%, majoritatea din cauza severității bolii de bază. Hipernatremia este de obicei

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

rezultatul combinării deficitelor de apă și electroliți, cu pierderi de apă mai mari decât cele de Na^+. Ingestia sau administrarea iatrogenă de Na^+ este o cauză mai rară, de exemplu după administrarea *i.v.* de soluții hipertone de Na^+-Cl^- sau Na^+-HCO_3^- (Fig. 37-6).

Persoanele vârstnice cu senzație redusă de sete sau/și acces diminuat la lichide au riscul cel mai mare de a dezvolta hipernatremie. Pacienții cu hipernatremie pot avea rar un defect central al funcționării osmoreceptorilor hipotalamici care să se adauge senzației scăzute de sete și secreției reduse de vasopresină. Cauzele diabetului insipid adipsic includ tumoră primară sau metastatică, ocluzia sau ligaturarea arterelor comunicante anterioare, traumatism, hidrocefalie și inflamație.

Hipernatremia se poate întâlni după pierderi de apă atât pe căi renale, cât și extrarenale. Pierderile insensibile de apă pot crește în caz de febră, efort, expunere la căldură, arsuri severe sau ventilație mecanică. Diareea reprezintă cauza gastrointestinală cea mai frecventă de hipernatremie. Important, diareea osmotică și gastroenterita virală generează scaune cu concentrații de Na^+ și K^+ <100 mM, ducând astfel la pierdere de apă și hipernatremie; prin contrast, diareea secretorie determină tipic scaun izoton și, astfel, hipovolemie cu sau fără hiponatremie hipovolemică.

Cauze frecvente de pierdere de apă pe cale renală includ diureza osmotică secundară hiperglicemiei, uree în exces, diureză postobstructivă și manitol; aceste afecțiuni determină o creștere a excreției solviților urinari și a osmolarității urinare (vezi „Abordarea diagnostică", mai jos). Hipernatremia cauzată de diureza apoasă se întâlnește în diabetul insipid central sau nefrogen.

Diabetul insipid (DI) nefrogen este caracterizat prin rezistența renală la vasopresină, ce poate fi parțială sau completă (Vezi „Abordarea diagnostică"). Cauzele genetice pot fi: mutații X-linkate ale receptorului V_2; mutațiile canalelor de apă aquaporină 2 ce răspund la vasopresină pot cauza diabet insipid nefrogen autozomal recesiv și autozomal dominant, pe când deficiențele recesive ale canalului de apă aquaporină 1 determină un defect de concentrare mai modest (Fig. 37-2). Hipercalcemia poate fi, de asemenea o cauză a poliuriei și a diabetului insipid nefrogen; semnalele calciului sunt transmise direct prin receptorii de reglare a calciului pentru a diminua transportul de Na^+, K^+ și Cl^- prin ramul ascendent gros al ansei Henle și de apă în celulele principale, reducând astfel capacitatea de concentrare renală în hipercalcemie. O altă cauză dobândită de diabet insipid nefrogen este hipokalemia, care inhibă răspunsul renal la vasopresină și diminuează expresia aquaporinei 2. Câteva medicamente pot cauza diabet insipid nefrogen dobândit, în particular litiul, ifosfamida și diverși agenți antivirali. Litiul cauzează DIN prin multiple mecanisme precum inhibarea directă a glicogen sintetaza kinazei 3 (GSK3) renale, o kinază care este ținta farmacologică a litiului administrat în afecțiunile bipolare. GSK 3 este importantă pentru răspunsul celulelor pricipale la vasopresină. Intrarea litiului prin intermediul canalului de Na^+ amilorid-sensibil EnaC (Fig. 37-4) este necesară pentru efectul medicamentului asupra celulelor principale; astfel, terapia combinată de litiu și amilorid poate diminua DIN asociat litiului. Din nefericire, terapia prelungită cu litiu determină cicatrici tubulointerstițiale cronice și boală renală cronică, astfel încât pacienții pot avea DIN persistent chiar mult timp după încetarea administrării medicamentului și cu beneficiu terapeutic redus la amilorid.

În sfârșit, diabetul insipid gestațional este o complicație rară a sarcinilor prelungite în care creșterea concentrației unei proteaze placentare circulante cu activitate de vasopresinază determină reducerea vasopresinei circulante și poliurie, deseori însoțită de hipernatremie. DDAPV este o terapie eficientă pentru acest sindrom, din cauza rezistenței sale la enzima vasopresinază.

Aspecte clinice

Hipernatremia crește osmolaritatea lichidului extracelular, generând un gradient osmotic între compartimentele intracelular și extracelular, un eflux al apei intracelulare și ratatinarea celulei. Ca și în hiponatremie, simptomele hipernatremiei sunt predominant neurologice. Alterarea statusului mental este una din cele mai frecvente manifestări, variind de la confuzie ușoară și letargie la comă. Ratatinerea bruscă a celulelor cerebrale în hipernatremia acută poate duce la hemoragii parenchimatoase sau subarahnoidiene și/sau hematoame subdurale; totuși, aceste complicații vasculare se regăsesc în principal la copii sau nou-născuți. Afectarea osmotică a membranelor musculare poate conduce, de asemenea, la rabdomioliză hipernatremică. Celulele cerebrale se adaptează unei creșteri cronice a osmolarității lichidului extracelular (>48 ore) prin activarea transportorilor membranari ce mediază influxul și acumularea intracelulară a osmoliților organici (creatină, betaină, glutamat, mioinozitol, taurină); aceasta duce la creșterea lichidului intracelular și normalizarea volumul parenchimului cerebral. În consecință, pacienții cu hipernatremie *cronică* sunt mai puțin susceptibili să dezvolte compromitere neurologică severă. Cu toate acestea, răspunsul celular la hipernatremia cronică predispune acești pacienți la dezvoltarea edemului cerebral și convulsiilor în urma hidratării rapide (supracorecția concentrației de Na^+ plasmatic la >10 mM/zi).

Abordarea diagnostică

Anamneza ar trebui să se concentreze pe prezența sau absența senzației de sete, poliuriei și/sau sursei pierderii extrarenale de apă, precum diareea. Examinarea fizică ar trebui să includă un examen neurologic detaliat și evaluarea volumului LEC; pacienți cu deficit mare de apă și/sau cu deficit combinat de electroliți și apă pot fi hipovolemici, cu reducerea pulsului venos jugular și a ortostazei. De asemenea, documentarea precisă a aportului de apă și a eliminărilor renale zilnice este critică pentru diagnosticul și managementul hipernatremiei.

Investigațiile de laborator ar trebui să includă măsurătorile osmolarității serice și urinare, pe lângă electroliții urinari. Răspunsul adecvat la hipernatremie și la o osmolaritate serică >295 mosmol/kg este creșterea vasopresinei circulante și eliminarea de volume mici (<500 mL/zi) de urină maxim concentrată (cu osmolaritate >800 mosmol/kg). În acest caz, cauza hipernatremiei este cel mai probabil o sursă extrarenală de pierdere a apei. Mulți pacienți cu hipernatremie sunt poliurici; dacă diureza osmotică este responsabilă cu excreția excesivă de Na^+-Cl^-, glucoză și/sau uree, excreția de solviți va fi >750-1000 mosmol/zi (>15 mosmol/kgc de apă pe zi). Mai frecvent însă, pacienții cu hipernatremie și poliurie vor avea o diureză predominant apoasă, cu excreție în exces de urină hipotonă, diluată.

Diferențierea adecvată dintre cauzele nefrogenă și centrală ale diabetului insipid necesită măsurarea răspunsului osmolarității urinare la desmopresină, combinată cu dozarea vasopresinei circulante în caz de hipertonicitate. Prin definiție, pacienții cu hipernatremie de referință sunt hipertoni, cu un stimul adecvat de vasopresină de la nivelul hipofizei posterioare. Deci, în contrast cu pacienții poliurici cu o concentrație plasmatică bazală a Na^+ și osmolaritate normală sau redusă, în hipernatremie nu este necesar un test de deprivare lichidiană. Deprivarea de apă este într-adevăr contraindicată în acest caz din cauza riscului de agravare a hipernatremiei. Pacienții cu diabet insipid nefrogen nu vor răspunde la desmopresină, cu o osmolaritate a urinei ce crește până la <50% sau <150 mosmol/kg de la nivelul pragului de referință, în combinație cu un nivel normal sau mărit de vasopresină circulantă; pacienții cu diabet insipid central vor răspunde la desmopresină, cu reducerea vasopresinei circulante. Pacienții pot răspunde parțial la desmopresină, cu o creștere >50% a osmolarității urinare, care nu va atinge 800 mosmol/kg; nivelul vasopresinei circulante va ajuta la diferențierea cauzei principale (DI nefrogen versus central). La pacientele însărcinate, probele de vasopresină ar trebui depuse în eprubete ce conțin un inhibitor de protează 1,10-fenantrolină pentru a preveni degradarea *in vitro* a vasopresinei de către vasopresinaza placentară.

În cazul pacienților cu hipernatremie din cauza pierderii renale de apă este esențială cuantificarea pierderilor zilnice, calculând clearance-ul de apă liberă, pe lângă deficitul de apă de bază (formulele relevante sunt discutate în Tabelul 37-3). Aceasta necesită dozarea zilnică a electroliților urinari, combinată cu măsurarea exactă a volumului urinar zilnic.

TRATAMENT **Hipernatremia**

Cauza principală a hipernatremiei ar trebui îndepărtată sau corectată, indiferent că este vorba de medicamente, hiperglicemie, hipercalcemie, hipokalemie sau diaree. Abordarea corecției hiponatremiei este expusă în Tabelul 37-3. Este obligatorie corectarea acestei condiții cât mai lent posibil, pentru evitarea edemului cerebral, în mod tipic înlocuind deficitul calculat de apă liberă în 48 de ore. Important, concentrația de Na^+ plasmatic ar trebui corectată până la maximum 10 mM/zi, ceea ce poate dura mai mult de 48 de ore la pacienții cu hipernatremie severă (>160 mM). O excepție rară o reprezintă pacienții cu hipernatremie acută (<48 ore) prin încărcare cu sodiu, ce poate fi corectată în siguranță la o rată mai rapidă de 1 mM/oră.

În mod ideal, apa ar trebui administrată pe cale orală sau prin intermediul unei sonde nazogastrice, ca metode directe de a oferi apă liberă (fără electroliți). Alternativ, pacienții pot primi apă liberă prin soluții *i.v.* de dextroză 5%; glucoza sangvină trebuie monitorizată pentru evitarea hiperglicemiei. În funcție de anamneză, presiunea sangvină sau statusul clinic volemic, este adecvat ca inițial să se trateze cu soluții saline hipotone (1/4 sau 1/2 normal saline); soluțiile izotone sunt de obicei inadecvate dacă nu este vorba despre o hipernatremie severă, în care salinitatea normală este proporțional mai hipotonă față de plasmă, sau hipotensiune francă. Calcularea clearance-ului apei fără electroliți (vezi Tabelul 37-3) este necesară pentru estimarea pierderilor zilnice continue de lichide în cazul celor cu DI nefrogen sau central, care trebuie înlocuite zilnic.

Terapia adițională poate fi fezabilă în unele cazuri. Pacienții cu DI central ar trebui să răspundă la administrarea intravenoasă, intranazală sau orală de desmopresină. Cei cu DI nefrogen din cauza litiului pot reduce poliuria cu amilorid (2,5-10 mg/zi), ceea ce scade intrarea litiului în celulele principale prin inhibarea EnaC (vezi mai sus). În practică, cei mai mulți pacienți cu diabet insipid asociat litiului sunt capabili să compenseze poliuria doar prin creșterea aportului zilnic de apă. Tiazidele pot reduce poliuria din cauza diabetului insipid nefrogen, prin inducerea hipovolemiei și creșterea reabsorbției de apă la nivelul tubului proximal. Ocazional, antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) au fost folosite pentru tratarea poliuriei asociate DI nefrogen, reducând efectele negative ale prostaglandinelor intrarenale pe mecanismele de concentrare urinară; cu toate acestea, induc riscul de toxicitate gastrică și/sau renală asociată AINS. Trebuie subliniat faptul că tiazidele, amiloridul și AINS sunt adecvate doar pentru managementul *cronic* al poliuriei din DI nefrogen și nu au niciun rol în managementul acut al hipernatremiei asociate, în care accentul trebuie pus pe repleția deficitelor de apă liberă și a pierderilor continue de apă liberă.

TULBURĂRILE POTASIULUI

Mecanismele homeostatice mențin concentrația plasmatică a K^+ între 3,5 și 5 mM, indiferent de variațiile marcate ale aportului de K^+ prin dietă. La un individ sănătos

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

în echilibru, întregul aport zilnic de potasiu este eliminat, aproximativ 90% prin urină și 10% prin materiile fecale. Așadar, rinichiul joacă un rol important în menținerea homeostaziei potasiului. Mai mult de 98% din cantitatea de K^+ totală din organism se găsește intracelular, mai ales în mușchi; tamponarea K^+ extracelular de către această cantitate uriașă de K^+ intracelular este crucială în reglarea concentrației de K^+ plasmatic. Modificări ale schimburilor și distribuției de K^+ intra- și extracelular pot duce la hipo- sau hiperkalemie marcată. Necroza masivă și eliberarea consecutivă de K^+ tisular poate cauza hiperkalemie severă, în special în caz de leziuni renale acute și excreție scăzută de K^+.

Modificările conținutului de K^+ total corporal sunt mediate în cea mai mare parte de rinichi, care *reabsoarbe* K^+ filtrat în stările de hipokalemie, de deficit de K^+ și *secretă* K^+ în stările de hiperkalemie, de repleție a K^+. Deși K^+ este transportat de-a lungul întregului nefron, celulele principale ale tubului conector și tubul colector cortical joacă rolul cel mai important în secreția renală de K^+, în timp ce celulele intercalate alfa din porțiunea medulară externă a tubului colector sunt cele ce realizează reabsorbția tubulară renală a K^+ filtrat în stările de deficit de K^+. În celulele principale, intrarea apicală a Na^+ prin canalul ENaC amilorid-sensibil generează o diferență de potențial negativă în lumen, ce determină ieșirea pasivă a K^+ prin canalele apicale de K^+ (Fig. 37-4). Două canale majore de K^+ mediază secreția tubulară distală a K^+: canalul secretor de K^+ ROMK (canalul renal medular extern cunoscut și ca Kir1.1 sau KcnJ 1) și canalul de K^+ maxi-K sensibil la flux (cunoscut ca și canalul BK). ROMK este responsabil de medierea secreției celei mai mari cantități de K^+, iar creșterile de debit în zona distală și/sau absența genetică a ROMK activează secreția de K^+ prin canalul maxi-K.

Pentru interpretarea tulburărilor potasiului la patul bolnavului, este necesară aprecierea relației dintre intrarea Na^+ EnaC-dependentă și secreția distală de K^+ (Fig. 37-4). De exemplu, scăderea livrării distale de Na^+, așa cum apare în stările hipovolemice, prerenale, tinde să scadă capacitatea de excreție a K^+, ducând la hiperkalemie; din contră, *o creștere* a livrării distale de Na^+ și a ratei fluxului distal (după tratamentul cu tiazide și diuretice de ansă) poate amplifica secreția de K^+ și duce la hipokalemie. Hiperkalemia este și o consecință predictibilă a administrării medicamentelor care inhibă în mod direct EnaC, din cauza rolului acestui canal de Na^+ în generarea unei diferențe de potențial negativă la nivelul lumenului. Aldosteronul are o influență majoră asupra excreției de potasiu, crescând activitatea canalelor ENaC și astfel amplificând forța pentru secreția K^+ prin membrana luminală a celulelor principale. Anomalii ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron pot cauza atât hipo-, cât și hiperkalemie. Important, totuși, excesul de potasiu și restricția acestuia au efecte opuse independente de aldosteron asupra densității și activității canalelor de K^+ apicale de la nivelul nefronului distal; alți

TABELUL 37-4

CAUZELE HIPOKALEMIEI

I. Aport scăzut
  A. Înfometare
  B. Ingestia de argilă
II. Redistribuție celulară
  A. Acido-bazică
    1. Alcaloză metabolică
  B. Hormonală
    1. Insulină
    2. Creșterea activității simpatice beta$_2$-adrenergice (post-infarct miocardic, traumatisme ale extremității cefalice)
    3. Agoniști β_2-adrenergici: bronhodilatatoare, tocolitice
    4. Antagoniști α-adrenergici
    5. Paralizie tireotoxică periodică
    6. Stimularea ATPazei de Na^+/K^+: teofilină, cafeină
  C. Stări anabolice:
    1. Administrare de vitamina B12 sau acid folic (producție de hematii)
    2. Factorul de stimulare al coloniilor de granulocite-macrofage (producție de leucocite)
    3. Nutriție parenterală totală
  D. Altele
    1. Pseudohipokalemie
    2. Hipotermie
    3. Paralizie hipokalemică familială periodică
    4. Toxicitatea bariului: inhibiția sistemică a canalelor de K^+ „neetanșe"
III. Creșterea pierderilor
  A. Nonrenale
    1. Pierderi gastrointestinale (diaree)
    2. Pierderi tegumentare (transpirație)
  B. Renale
    1. Creșterea fluxului distal și a livrării distale de Na^+: diuretice, diureză osmotică, nefropatii cu pierdere de sare
    2. Creșterea secreției de potasiu
      a. Exces de mineralocorticoizi: hiperaldosteronism primar (adenoame producătoare de aldosteron), hiperplazie suprarenaliană primară sau unilaterală, hiperaldosteronism idiopatic cauzat de hiperplazie suprarenaliană bilaterală, carcinom suprarenalian), hiperaldosteronism familial (hiperplazie suprarenaliană congenitală, FH-I, FH-II), hiperaldosteronism secundar (hipertensiune malignă, tumori secretante de renină, stenoză de arteră renală, hipovolemie), sindromul Cushing, sindromul Bartter, sindromul Gitelman
      b. Exces aparent de mineralocorticoizi: deficit genetic de 11beta-dehidrogenază-2 (sindromul excesului aparent de mineralocorticoizi), inhibiția 11beta-dehidrogenazei-2 (acid gliciretinic/glicirizinic și/sau carbenoxolonă; lemn dulce, produse alimentare, medicamente), sindromul Liddle (activarea genetică a canalelor epiteliale de Na^+ - ENaC)
      c. Livrarea distală a anionilor nereabsorbiți; vărsături, aspirație nazogastrică, acidoză tubulară renală proximală, cetoacidoză diabetică, inhalarea de adeziv (abuz de toluen), derivați de penicilină (penicilină, nafcilină, dicloxacilină, tircarcilină, oxacilină și carbenicilină)
3. Deficiență de magneziu

Scanned with OKEN Scanner

factori modulează capacitatea renală de secreție a K^+. În plus, restricția de K^+ și hipokalemia activează *reabsorbția* distală a K^+ filtrat, independentă de aldosteron, activând ATPaza de H^+/K^+ în zona apicală a celulelor intercalate din zona medulară externă a tubului colector. Reflectând poate această fiziologie, modificările concentrației plasmatice de K^+ nu sunt universale în tulburările asociate cu modificări ale activității aldosteronului.

HIPOKALEMIA

Hipokalemia, definită ca o concentrație a K^+ plasmatic <3,6 mM, apare la aproximativ 20% din pacienții internați. Este asociată cu creșterea de zece ori a ratei de mortalitate intraspitalicești din cauza efectelor adverse asupra ritmului cardiac, tensiunii arteriale și ratei de morbiditate cardiovasculară. Mecanicist, hipokalemia poate fi cauzată de redistribuția K^+ între țesuturi și lichidul extracelular sau de pierderi de K^+ renale sau non-renale (**Tabelul 37-4**). Hipomagnezemia sistemică poate duce la hipokalemie rezistentă la tratament din cauza asocierii dintre aportul celular scăzut de K^+ și secreția renală exagerată. Pseudohipokalemia poate apărea ocazional prin aportul *in vitro* celular de K^+ după puncția venoasă, de exemplu, din cauza unei leucocitoze marcate la cei cu leucemie acută.

Redistribuția și hipokalemia

Insulina, activitatea β_2-adrenergică și hormonul tiroidian stimulează absorbția celulară de K^+ mediată de ATPaza de Na^+/K^+, ducând la hipokalemie. Deși rareori, și inhibiția *efluxului* pasiv de K^+ poate duce la hipokalemie; aceasta se întâmplă în cazurile de inhibiție sistemică a canalelor de K^+ de către ionii de bariu toxici. Insulina exogenă poate cauza hipokalemie iatrogenă, în special în cursul tratamentului stărilor de deficiență de K^+ precum cetoacidoza diabetică. Stimularea insulinei *endogene* poate provoca hipokalemie, hipomagneziemie și/sau hipofosfatemie la pacienții subnutriți care primesc încărcare cu carbohidrați. Alterările activității sistemului nervos simpatic endogen pot cauza hipokalemie în diverse situații, inclusiv sevraj alcoolic, hipertiroidism, infarct miocardic acut și tramatisme severe la nivelul extremității cefalice. β_2-agoniștii, inclusiv bronhodilatatoarele și tocoliticele (ritodrină), sunt activatori puternici ai absorbției celulare de K^+; și simpatomimeticele „ascunse" precum pseudoefedrina și efedrina din siropurile de tuse sau agenții de slăbit pot cauza hipokalemie neașteptată. În sfârșit, activarea xantin-dependentă a β_2-receptorilor prin semnalizare dependentă de AMP ciclic poate determina hipokalemie, de obicei în caz de supradoză (teofilină) sau supraingestie marcată (cafeină din dietă).

Hipokalemia redistributivă poate apărea în caz de hipertiroidism, cu atacuri periodice de paralizie hipokalemică (paralizie tirotoxică periodică PTP). Episoade similare de slăbiciune hipokalemică în absența anomaliilor tiroidiene se întâlnesc în paralizia periodică hipokalemică *familială*, de obicei cauzată de mutații ale domeniilor senzorului de voltaj de la nivelul subunității α^1 a canalelor de calciu de tip L sau al canalului de Na^+ scheletic; aceste mutații generează un por tip poartă anormal activat de hiperpolarizare. PTP apare mai frecvent la pacienții de origine asiatică sau hispanică; această predispoziție a fost corelată cu variația genetică a Kir2.6, un canal de K^+ specific muscular, sensibil la hormonul tiroidian. Pacienții se prezintă în mod tipic cu slăbiciune a extremităților și articulațiilor membrelor, episoade paralitice apărute cel mai frecvent între orele 1 și 6 dimineața. Semnele și simptomele de hipertiroidism sunt prezente variabil. Hipokalemia este de obicei profundă și aproape întotdeauna însoțită de hipofosfatemie și hipomagnezemie. Hipokalemia din PTP este atribuită activării atât directe, cât și indirecte a ATPazei de Na^+/K^+, ducând la captarea crescută de K^+ de către mușchi și alte țesuturi. Creșterile activității β-adrenergice joacă un rol important, în sensul că o doză mare de propranolol (3 mg/kgc) inversează rapid hipokalemia, hipofosfatemia și paralizia asociate.

Pierderile non-renale de potasiu

Pierderea de K^+ prin transpirație este în mod tipic mică, cu excepția situațiilor de epuizare fizică. Pierderile gastrice directe prin vărsături sau aspirație nazogastrică sunt de asemenea minime; însă alcaloza hipocloremică apare în kaliurezie persistentă cauzată de hiperaldosteronism primar și bicarbonaturie, adică pierderi *renale* de K^+. Pierderile intestinale de K^+ prin diaree constituie o cauză de hipokalemie foarte importantă la nivel global, având în vedere prevalența bolii diareice în întreaga lume. Afecțiunile gastrointestinale neinfecțioase precum boala celiacă, ileostomia, adenoamele viloase, VIPoamele, și abuzul cronic de laxative pot determina hipokalemie semnificativă. Pseudoobstrucția colonului (sindromul Ogilvie) poate duce la hipokalemie prin diaree secretorie cu un conținut anormal de crescut de K^+, cauzat de activarea marcată a secreției colonice de K^+.

Pierderile renale de potasiu

Medicamentele pot crește excreția renală de K^+ prin diverse mecansime. Diureticele reprezintă o cauză foarte frecventă prin asocierea cu creșteri ale livrării tubulare distale de Na^+ și o rată scăzută a fluxului tubular distal, în combinație cu hiperaldosteronism secundar. Tiazidele au un efect pe concentrația plasmatică de K^+ mai mare decât diureticele de ansă, în ciuda efectului lor natriuretic mai slab. Tendința mai mare a tiazidelor de a cauza hipokalemie poate fi secundară hipocalciuriei asociate tiazidelor versus *hipercalciuria* după administrarea diureticelor de ansă; creșteri ale concentrației de calciu luminal în aval ca răspuns la diureticele de ansă vor inhiba EnaC în celulele principale, astfel reducând diferența de potențial negativă

Scanned with OKEN Scanner

în lumen și atenuând excreția distală de K^+. Doze mari de antibiotice înrudite cu penicilina (nafcilină, dicloxacilină, ticarcilină, oxacilină și carbenicilină) pot crește excreția de K^+ obligatorie, acționând ca anioni nereabsorbabili în nefronul distal. În sfârșit, diverse toxine tubulare renale determină pierderi de Mg^{2+} și K^+, cauzând hipokalemie și hipomagnezemie; aceste medicamente sunt aminoglicozidele, amfotericina, foscarnet, cisplatin, ifosfamida (vezi și „Deficiența de magneziu și hipokalemia").

Aldosteronul activează canalul EnaC în celulele principale prin mecanisme sinergice, crescând astfel forța de excreție a K^+. În consecință, creșterea bioactivității aldosteronului și/sau hiperfuncția căilor de semnalizare dependente de aldosteron sunt asociate cu hipokalemie. Creșterile aldosteronului circulant (hiperaldosteronism) pot fi primare sau secundare. Nivelurile crescute de renină circulantă în formele secundare de hiperaldosteronism duc la creșterea angiotensinei II (AT-II) și deci a aldosteronului; stenoza arterei renale este probabil cea mai frecventă cauză (Tabelul 37-4). Hiperaldosteronismul primar poate fi genetic sau dobândit. Hipertensiunea arterială și hipokalemia cauzată de creșterea 11-dezoxicorticosteronului circulant apare la pacienții cu hiperplazie suprarenaliană congenitală (defecte ale steroid 11β-hidroxilazei sau ale steroid 17α-hidroxilazei); deficiențe ale 11β-hidroxilazei duc la virilizare și alte semne asociate ale excesului de hormoni androgeni, pe când reducerea hormonilor steroizi sexuali în deficiența de 17α-hidroxilază duce la hipogonadism. Cele două forme majore de hiperaldosteronism primar *izolat* sunt hiperaldosteronismul familial tip I (FH-1, hiperaldosteronismul glucocorticoid-remediabil GRA) și tip II (FH-II), în care producția de aldosteron nu este represibilă de glucocorticoizii exogeni. FH-I este cauzat de o duplicare a genei himerice între genele omologe 11β-hidroxilază (CYP11B1) și aldosteron-sintază (CYP11B2), fuzionând promotorul 11β-hidroxilazei ce răspunde la ACTH la regiunea de codificare a aldosteron-sintazei; această genă himerică se află sub controlul ACTH și este deci represibilă de glucocorticoizi.

Cauzele dobândite de hiperaldosteronism primar includ adenoame producătoare de aldosteron (APA), hiperplazia suprarenaliană primară sau unilaterală (PAH), hiperaldosteronismul idiopatic (IHA) cauzat de hiperplazie suprarenaliană bilaterală și carcinomul de suprarenală. APA și IHA sunt răspunzătoare pentru 60%, respectiv 40% din cazurile diagnosticate cu hiperaldosteronism. Testarea activității reninei plasmatice (APR) și a aldosteronului reprezintă un instrument de screening util în cazul pacienților hipokalemici și/sau hipertensivi, cu un raport aldosteron/APR >50 sugestiv pentru hiperaldosteronism primar.

Glucocorticoidul cortizol are afinitate pentru receptorul mineralocorticoid (MLR) la fel de mare ca și aldosteronul, rezultatul fiind o activitate mineralocorticoid-*like*. Însă celulele sensibile la aldosteron din nefronul distal sunt protejate de această activare ilicită de către enzima 11β-hidroxisteroid dehidrogenaza-2 (11βHSD-2), care convertește cortizolul în cortizon. Cortizonul are afinitate minimă pentru MLR. Mutațiile recesive ale genei 11βHSD-2 sunt asociate cu activarea cortizol-dependentă a MLR și apariția sindromului de exces aparent de mineralocorticoizi (SAME), cuprinzând hipertensiune, hipokalemie, hipercalciurie și alcaloză metabolică, cu inhibarea APR și a aldosteronului. Un sindrom similar este cauzat de inhibarea biochimică a 11βHSD-2 de către acidul glicireținic/glicirizinic și/sau carbenoxolona. Acidul glicirizinic este un îndulcitor natural ce se găsește în rădăcina de lemn dulce, folosit ca agent de aromatizare în tutun sau produse alimentare.

În sfârșit, hipokalemia mai poate fi cauzată de creșteri sistemice ale glucocorticoizilor. În sindromul Cushing, cauzat de creșterea ACTH hipofizar, incidența hipokalemiei este doar 10%, pe când la pacienții cu secreție ectopică de ACTH este 60-100%, în ciuda incidenței similare a hipertensiunii arteriale. Probe indirecte sugerează că activitatea 11βHSD-2 renale este redusă la pacienții cu secreție ectopică de ACTH în comparație cu cei cu sindrom Cushing, rezultând un sindrom de exces aparent de mineralocorticoizi.

În sfârșit, defectele diverselor căi de transport tubular renal sunt asociate cu hipokalemie. De exemplu, mutațiile ce duc la pierderea funcției în cazul subunităților ATPazei de H+ acidifiantă în celulele intercalate α determină acidoză hipokalemică tubulară renală distală, așa cum fac multe afecțiuni dobândite ale nefronului distal. Sindromul Liddle este cauzat de mutații autozomal dominante de hiperfuncție în cazul subunităților EnaC. Mutațiile asociate bolii activează canalul direct sau împiedică regăsirea subunităților de ENaC din membrana plasmatică inhibate de aldosteron; rezultatul final este creșterea expresiei canalelor ENaC activate pe membrana plasmatică a celulelor principale. Pacienții manifestă clasic hipertensiune severă cu hipokalemie ce nu răspunde la spironolactonă, dar este sensibilă la amilorid. Hipertensiunea și hipokalemia sunt aspecte variabile ale fenotipului Liddle; alte elemente specifice sunt răspunsul abolit al aldosteronului la ACTH și excreție urinară scăzută de aldosteron.

Pierderea funcțiilor de transport ale ramului ascendent gros al ansei Henle și tubului contort distal duce la apariția a două subtipuri distincte de alcaloză hipokalemică ereditară: disfuncția ramului ascendent al ansei Henle cauzează sindromul Bartter, iar cea a tubului contort distal – sindromul Gitelman. Pacienții cu sindromul Bartter clasic prezintă poliurie și polidipsie prin reducerea capacității de concentrare renală. Ei pot avea o creștere a excreției de calciu prin urină, iar 20% prezintă și hipomagnezemie. Alte aspecte includ și activarea marcată a axului renină-angiotensină-aldosteron. Pacienții cu sindrom Bartter prenatal au afecțiuni sistemice severe caracterizate prin pierderi masive de electroliți, polihidramnios și hipercalciurie cu nefrocalcinoză; sinteza și eliminarea renală de prostaglandine

sunt crescute semnificativ, fiind responsabile de multe simptome sistemice. Există cinci gene pentru sindromul Bartter, toate având funcție de reglare a transportului de Na^+, K^+ și Cl^- la nivelul ramului ascendent gros al ansei Henle. Sindromul Gitelman este, prin contrast, omogen genetic, cauzat aproape în exclusivitate de mutații de pierdere a funcției ale cotransportorului de Na^+-Cl^- sensibil la tiazide din tubul contort distal. Pacienții cu acest sindrom prezintă hipomagnezemie și hipocalciurie marcată, spre deosebire de hipercalciuria tipic întâlnită în sindromul Bartter; excreția urinară de calciu reprezintă un test diagnostic critic pentru sindromul Gitelman. Fenotipul este mai blând față de sindromul Bartter; însă pacienții cu sindrom Gitelman pot suferi de condrocalcinoză, o depunere anormală de pirofosfat dihidrat de calciu (CPPD) în cartilajele articulare.

Deficiența de magneziu și hipokalemia

Depleția de magneziu are efecte inhibitorii asupra acitivității ATPazei de Na^+, K^+ musculare, reducând influxul în celulele musculare și cauzând kaliureză secundară. În plus, depleția de magneziu determină secreție exagerată de K^+ la nivelul nefronului distal; acest mecanism este atribuit reducerii blocării efluxului de K+ intracelular dependent de magneziu prin canalul secretor de K^+ din celulele principale (ROMK; Fig. 37-4). Indiferent de mecanismul principal, pacienții cu hipomagnezemie sunt clinic refractari la substituția K^+ în absența repleției de Mg^{2+}. Deficiențele de magneziu sunt frecvent concomitente cu hipokalemia, deoarece multe afecțiuni ale nefronului distal pot cauza pierderi atât de magneziu, cât și de potasiu.

Manifestări clinice

Hipokalemia are efecte dominante asupra celulelor cardiace, osoase și musculare intestinale. În particular, este un factor de risc major pentru aritmii ventriculare și atriale. Hipokalemia predispune la toxicitatea digoxinei prin mai multe mecanisme, incluzând scăderea competiției dintre K^+ și digoxină pentru siturile de legare de pe subunitățile ATPazei de Na^+/K^+ cardiace. Modificările electrocardiografice în hipokalemie sunt: unde T largi și aplatizate, subdenivelare ST și prelungirea QT; acestea sunt mai accentuate când concentrația K^+ seric este <2,7 mmol/L. Hipokalemia determină și hiperpolarizarea mușchilor scheletici, afectând astfel capacitatea de depolarizare și contracție; pot apărea slăbiciune și chiar paralizie. Cauzează de asemenea o miopatie scheletală și predispune la rabdomioliză. În final, efectele paralitice ale hipokalemiei pe musculatura netedă intestinală pot duce la ileus intestinal.

Efectele funcționale ale hipokalemiei asupra rinichilor includ retenție de Na^+-Cl^- și HCO_3^-, poliurie, fosfaturie, hipocitraturie și activarea genezei de amoniac. Retenția de bicarbonat și alte efecte acido-bazice pot contribui la apariția alcalozei metabolice. Poliuria hipokalemică apare din cauza combinării polidipsiei cu un defect al concentrării renale rezistente la vasopresină. Modificările structurale renale includ: leziuni vacuolizante relativ specifice ale celulelor tubulare proximale, nefrită interstițială și chisturi renale. Hipokalemia predispune și la leziuni renale acute, putând ajunge până la boală renală în stadiu terminal la pacienții cu hipokalemie pe termen lung (cauzată de tulburări de alimentație sau abuz de laxative).

Hipokalemia și/sau aportul redus de K^+ prin dietă sunt implicate în fiziopatologia și progresia hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace și accidentului vascular cerebral. De exemplu, o restricție de K^+ pe termen scurt la adulții sănătoși sau la pacienți cu HTA esențială induce o retenție de Na^+-Cl^- și hipertensiune. Corectarea hipokalemiei este foarte importantă, în special în cazul pacienților hipertensivi tratați cu diuretice, la care tensiunea arterială se ameliorează odată cu stabilizarea normokalemiei.

Abordarea diagnostică

Cauza hipokalemiei este de obicei evidentă din anamneză, examinarea fizică și/sau testele de bază de laborator. Anamneza ar trebui să se concentreze pe medicație (laxative, diuretice, antibiotice), dietă și obiceiuri alimentare (lemn dulce) și/sau simptome ce sugerează o cauză particulară (oboseală periodică, diaree). Examinarea fizică trebuie să acorde atenție deosebită tensiunii arteriale, statusului volemic și semnelor sugestive de hipokalemie specifică, de exemplu, hipertiroidismul sau sindromul Cushing. Testele de laborator efectuate inițial trebuie să conțină electroliți, uree, creatinină, osmolaritatea serică, Mg^{2+}, Ca^{2+}, hemoleucogramă completă și pH urinar (**Fig. 37-7**). Prezența unei acidoze fără decalaj anionic sugerează o acidoză distală, hipokalemică tubulară renală; calcularea decalajului anionic urinar poate ajuta diferențierea între aceste diagnostice. Excreția renală de K^+ poate fi evaluată odată cu colectarea urinei pe 24 de ore; o excreție de K^+ <15 mM/zi este indicator al unei cauze extrarenale de hipokalemie (Fig. 37-7). Alternativ, osmolaritatea serică și urinară ajută la calcularea gradientului de K^+ transtubular (TTKG) care ar trebui să fie <3-4 în prezența hipokalemiei (vezi secțiunea privind hiperkalemia din acest capitol). Cl^- urinar este de obicei scăzut la pacienții cu hipokalemie de la anionii neresorbabili, precum antibioticele sau HCO_3^-. Alte cauze de alcaloză hipokalemică cronică sunt vărsături repetate, abuz de diuretice și sindromul Gitelman (SG). Pacienții hipokalemici cu bulimie au Cl^- urinar <10 mmol/L; nivelurile de Na^+, K^+ și Cl^- sunt crescute în SG din cauza pierderii funcției cotransportorului de Na^+-Cl^- sensibil la tiazide, dar mai puțin crescute și cu o variabilitate mai mare în abuzul de diuretice. Screeningul urinar pentru diuretice de ansă și tiazide poate fi necesar pentru excluderea ulterioară a abuzului de diuretice.

Alte teste, precum Ca^{2+} urinar, testele funcționale tiroidiene și/sau APR și nivelul de aldosteron pot fi adecvate în

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

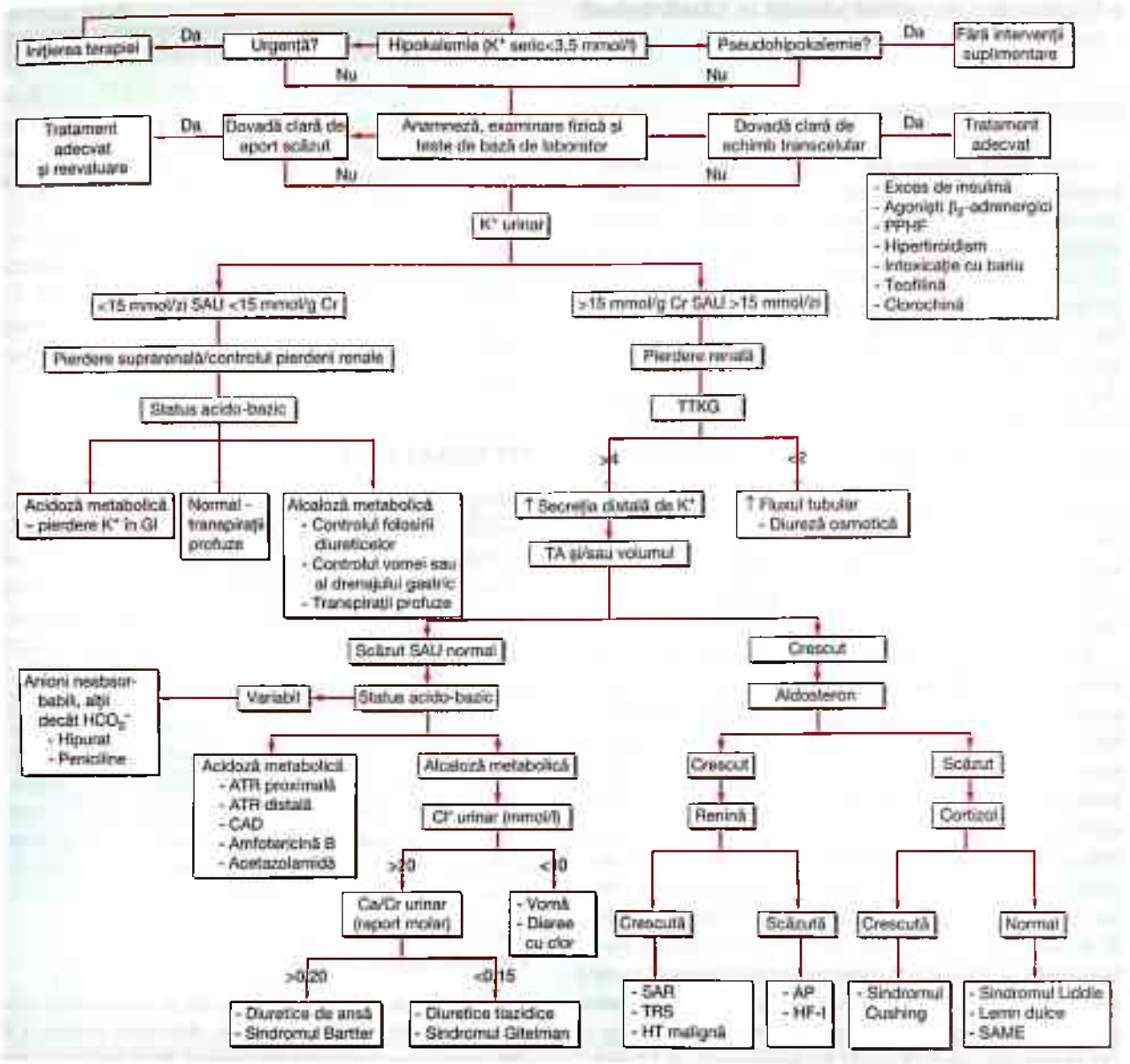


FIGURE 37-7

Abordarea diagnostică a hipokalemiei. Pentru detalii, vezi textul. TA, tensiune arterială; CAD, cetoacidoză diabetică; PPHF, paralizie periodică hipokalemică familială; HF-I, hiperaldosteronism familial tip I; GI, gastrointestinal; HTA, hipertensiune arterială; AP, aldosteronism primar; SAR, stenoză arterială renală; TSR, tumoră secretantă de renină; ATR, acidoza tubulară renală; SAME, sindrom de exces aparent de mineralocorticoizi; TTKG, gradient transtubular de potasiu. (Din DB Mount, K Zandi-Nejad:*Disorders of potassium balance*, în *Brenner and Rector's The Kidney*, 8th ed, BM Brenner ed Philadelphia, W.B. Saunders, 2008,pp 547-587, cu permisiune)

anumite cazuri. Un raport aldosteron/APR plasmatic > 50 este sugestiv pentru hiperaldosteronism. Acești pacienți sau cei cu exces aparent de mineralocorticoizi pot necesita teste suplimentare, de exemplu mostră din vena suprarenală sau testele disponibile clinic pentru anumite cauze genetice (FH-1, SAME, sindrom Liddle etc.). Pacienții cu aldosteronism primar trebuie testați pentru gena himerică FH-1/GRA (vezi anterior) dacă sunt mai tineri de 20 de ani sau au antecedente familiale de aldosterism primar ori accident vascular cerebral la vârstă tânără (<40 de ani). Diferențierea preliminară a sindromului Liddle din cauza canalelor EnaC mutante de SAME ca urmare a mutației 11βHSD-2 (vezi anterior) – ambele cauzând hipokalemie și hipertensiune cu supresia aldosteronului – poate fi realizată pe bază clinică: pacienții cu sindrom Liddle ar trebui să răspundă favorabil la amilorid (inhibiția ENaC), dar

nu la spironolactonă, pe când pacienții cu SAME răspund la spironolactonă.

TRATAMENT Hipokalemia

Obiectivele terapiei hipokalemiei sunt prevenirea consecințelor potențial fatale și/sau cronice, substituția deficitului de K^+ și corectarea cauzei subiacente și/sau stoparea hipokalemiei viitoare. Instituirea de urgență a tratamentului depinde de severitatea hipokalemiei, factorii clinici asociați (boală cardiacă, terapie cu digoxin etc.) și rata de scădere a K^+ seric. Substituția urgentă dar precaută a K^+ trebuie luată în considerare mai ales la pacienți cu hipokalemie redistributivă severă (concentrație plasmatică a K^+ <2,5 mM) sau/și în cazul apariției de complicații severe. Când activitatea excesivă a sistemului nervos simpatic joacă rolul principal în hipokalemia redistributivă, de exemplu în paralizia tireotoxică periodică, ar trebui administrate doze mari de propranolol (3 mg/kg); acest blocant beta-adrenergic nespecific va corecta hipokalemia fără risc de hiperkalemie de rebound.

Substituția orală cu K^+-Cl^- este elementul principal al terapiei hipokalemiei. Fosfatul de potasiu, oral sau *i.v.*, poate fi adecvat la pacienții cu hipokalemie și hipofosfatemie. Bicarbonatul de potasiu sau citratul de potasiu sunt luate în considerare la pacienții cu acidoză metabolică concomitentă. Pacienții cu hipomagnezemie sunt refractari la repleția doar cu K^+, și deci deficitul concomitent de Mg^{2+} trebuie *întotdeauna* corectat prin repleție orală sau *i.v.* Deficitul de K^+ și frecvența corecției ar trebui estimate cu acuratețe cât mai mare; funcția renală, medicația și comorbiditățile precum diabetul trebuie luate în considerare pentru a prevedea riscul de supracorecție. În absența unei redistribuții anormale de K^+, deficitul total se corelează cu K^+ seric, astfel încât acesta din urmă să scadă cu aproximativ 0,27 mM la fiecare 100 mmol reduși la nivelul cantității corporale totale.

Administrarea pe cale intravenoasă trebuie limitată la pacienții ce nu pot utiliza calea enterală sau în cazuri de complicații severe (paralizie, aritmie etc.). K^+-Cl^- pe cale intravenoasă trebuie administrat totdeauna în soluții saline și nu în dextroză, deoarece creșterea insulinei indusă de dextroză poate exacerba acut hipokalemia. Doza periferică *i.v.* utilizată este 20-40 mmol K^+-Cl^-/L; concentrații mai mari pot determina dureri locale prin flebită chimică, iritație și scleroză. Dacă hipokalemia este severă (<2,5 mmol/L) și/sau însoțită de simptome grave, K^+-Cl^- *i.v.* se poate administra printr-o venă centrală cu monitorizare cardiacă permanentă în unitate de terapie intensivă, la frecvență de 10-20 mmol/h; rate mai mari trebuie rezervate pentru complicații ce pun viața în pericol. Cantitatea absolută de K^+ administrată trebuie limitată (20 mmol în 100 mL de soluție salină) pentru a preveni perfuzia inadecvată de doze prea mari. Venele femurale sunt preferabile, deoarece perfuzia prin vena jugulară internă sau subclaviculară centrală poate să crească acut concentrația locală de K^+ și să afecteze conducerea cardiacă.

Trebuie luate în considerare și strategiile de minimizare a pierderilor de K^+. Acestea includ minimizarea dozelor de diuretice care nu economisesc K^+, restricționarea aportul de Na^+ și utilizarea de combinații adecvate de medicamente ce economisesc/nu economisesc K^+ (diuretice de ansă cu IACE).

HIPERKALEMIA

Hiperkalemia este definită prin nivelul de potasiu plasmatic de 5,5 mM. Apare la 10% din pacienții internați; hiperkalemia severă (>6 mM) apare în aproximativ 1% din cazuri, cu un risc major de deces. Chiar dacă redistribuția și aportul redus tisular de K^+ pot cauza acut hiperkalemie, cea mai frecventă cauză subiacentă este scăderea excreției renale de K^+ (**Tabelul 37-5**). Aportul excesiv de K^+ este o cauză destul de rară datorită capacității adaptative de creștere a secreției renale; cu toate acestea, aportul de K^+ din alimentație poate avea un efect major în cazul pacienților susceptibili, de exemplu cei cu diabet și hipoaldosteronism hiporeninemic și boală renală cronică. Medicamentele cu impact asupra axului renină-angiotensină-aldosteron sunt de asemenea cauze majore de hiperkalemie.

Pseudohiperkalemia

Hiperkalemia trebuie diferențiată de pseudohiperkalemie, o creștere „falsă" a K^+ seric din cauza eliberării K^+ din timpul sau după puncția venoasă. Pseudohiperkalemia poate apărea în caz de activitate musculară excesivă în timpul puncției venoase (strângerea pumnului), o creștere marcată a elementelor celulare (trombocitoză, leucocitoză și/sau eritrocitoză) cu un eflux de K^+ *in vitro* și anxietate acută în timpul puncției, însoțită de alcaloză respiratorie și hiperkalemie redistributivă. Răcirea sângelui după recoltare este o altă cauză, prin aportul celular redus. Contrariul este aportul crescut de K^+ celular la temperatură ambiantă ridicată, ce duce la valori normale la pacienții hiperkalemici și/sau la hipokalemie falsă la pacienții normokalemici. În sfârșit, există multiple subtipuri genetice de pseudohiperkalemie ereditară cauzată de creșterea permeabilității pasive a hematiilor pentru K^+. De exemplu, au fost descrise mutații ale schimbătorului de ioni din hematii (AE1, codificat de gena *SLC4A1*), ce duc la scăderea transportului anionic din hematii, anemie hemolitică, extravazare de K^+ mediată de AE1 și pseudohiperkalemie.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 37-5

CAUZELE HIPERKALEMIEI

I. „Pseudo"-hiperkalemia
  A. Eflux celular: trombocitoză, eritrocitoză, leucocitoză, hemoliză *in vitro*
  B. Defecte ereditare ale transportului membranar al hematiilor
II. Deplasare din spațiul intra- spre cel extracelular
  A. Acidoză
  B. Hiperosmolaritate; substanțe de radiocontrast, dextroză hipertonă, manitol
  C. Antagoniști β-adrenergici (agenți noncardioselectivi)
  D. Digoxină și glicozide înrudite (oleandru galben, degețel roșu, bufadienolidă)
  E. Paralizie periodică hiperkalemică
  F. Lizină, arginină și acid ε-aminocaproic (similare structural, încărcate pozitiv)
  G. Succinilcolina; traumatism termic, leziuni neuromusculare, atrofie de nefolosire, mucozită sau imobilizare prelungită
  H. Liză tumorală rapidă
III. Excreție inadecvată
  A. Inhibarea axului renină-angiotensină-aldosteron; ↑ riscului de hiperkalemie când sunt utilizate în combinație
    1. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)
    2. Inhibitorii reninei: aliskiren (în combinație cu IECA sau blocantele receptorilor angiotensinei (BRA)
    3. BRA
    4. Blocada receptorilor mineralocorticoizi: spironolactonă, eplerenonă, drospirenonă
    5. Blocada EnaC: amilorid, triamteren, trimetoprim, pentamidină, nafamostat
  B. Livrare distală scăzută
    1. Insuficiență cardiacă congestivă
    2. Depleție volemică
  C. Hipoaldosteronism hiporeninemic
    1. Boli tubulointerstițiale: lupus eritematos sistemic (LES), siclemie, uropatie obstructivă
    2. Diabet, nefropatie diabetică
    3. Medicamente: antiinflamatoare nesteroidiene, inhibitorii ciclooxigenazei 2 (COX-2), beta blocante, ciclosporină, tacrolimus
    4. Boală renală cronică, vârstă înaintată
    5. Pseudohipoaldosteronism tip II; defecte ale kinazelor WNK1 sau WNK4
  D. Rezistență renală la mineralocorticoizi
    1. Boli tubulointerstițiale: LES, amiloidoză, siclemie, uropatie obstructivă, necroză tubulară post-acută
    2. Ereditate: pseudohipoaldosteronism tip I: defecte ale receptorului mineralocorticoid *sau* EnaC
  E. Insuficiență renală avansată:
    1. Boală renală cronică
    2. Boală renală în stadiu terminal
    3. Leziune renală oligurică acută
  F. Insuficiență suprarenaliană primară
    1. Autoimună: Boala Addison, endocrinopatie poliglandulară
    2. Infecțioasă: HIV, citomegalovirus, tuberculoză, infecție fungică diseminată
    3. Infiltrativă: amiloidoză, neoplazie, cancer metastatic
    4. Asociată medicamentelor: heparină, heparină cu greutate moleculară mică
    5. Ereditară: hipoplazie suprarenaliană congenitală, hiperplazie suprarenaliană lipoidă congenitală, deficiență de aldosteron-sintetază
    6. Hemoragie sau infarct suprarenalian, inclusiv sindrom antifosfolipidic.

Redistribuția și hiperkalemia

Diferite mecanisme pot induce un eflux de K^+ intracelular și hiperkalemie. Hiperkalemia determinată de manitolul hiperton, soluția salină hipertonă și imunoglobulina intravenoasă este de obicei atribuită unui efect de „tragere a solventului" pe măsură ce apa iese din celule conform gradientului osmotic. Pacienții diabetici sunt predispuși la hiperkalemie osmotică drept răspuns la administrarea intravenoasă a glucozei hipertone fără insulina adecvată. Aminoacizii cationici (lizina, arginina, medicamentul înrudit structural acidul ε-aminocaproic) determină efluxul K^+ și hiperkalemie printr-un schimb de cationi K^+ eficient cu identitate și mecanism necunoscute. Digoxina inhibă ATPaza de Na^+, K^+ și afectează aportul de K^+ din musculatura scheletică astfel încât o supradoză de digoxină duce previzibil la hiperkalemie.

Glicozidele înrudite structural sunt descoperite în plante specifice (oleandru galben, degețel roșu etc.) și la broasca râioasă, *Bufo marinus* (bufadienolidă); ingestia acestor substanțe și a extractelor acestora pot, de asemenea, cauza hiperkalemie. În sfârșit, ionii de fluorură pot inhiba Na^+, K^+- ATPaza, iar astfel otrăvirea cu fluoruri este în mod tipic asociată cu hiperkalemie.

Succinilcolina depolarizează celulele musculare, cauzând eflux de K^+ prin receptorii acetilcolinici (AchR). Folosirea acestui agent este contraindicată la pacienții care au suferit traumatism termic, leziuni neuromusculare, atrofie de neutilizare, mucozită sau imobilizare prelungită. Aceste tulburări au o creștere și o redistribuție a AchR marcate în membranele plasmatice ale celulelor musculare; depolarizarea acestor receptori suprastimulați de succinilcolină conduce la un eflux exagerat de K^+ prin canalele cationice asociate receptorilor, rezultând hiperkalemie acută.

Hiperkalemia determinată de aportul excesiv sau necroza tisulară

Aportul crescut sau chiar cantități mici de K^+ pot provoca hiperkalemie severă la pacienții cu factori predispozanți: astfel, o evaluare a aportului dietetic este esențială. Alimentele bogate în potasiu includ roșii, banane și citrice; surse oculte de K^+, în special substituenți de sare care conține K^+, pot, de asemenea, contribui semnificativ. Cauzele iatrogene includ suprarepleția simplă cu K^+-Cl^- și administrarea unei medicații care conține potasiu (ex. penicilină- K^+) la un pacient susceptibil. Transfuzia cu hematii este o cauză bine descrisă de hiperkalemie, tipic în cazurile de transfuzii masive. În sfârșit, necroza tisulară, ca în sindromul de liză tumorală acută și rabdomioliză, cauzează predictibil hiperkalemie prin eliberarea K^+ intracelular.

Hipoaldosteronismul și hiperkalemia

Eliberarea aldosteronului din glanda suprarenală poate fi redusă de hipoaldosteronismul hiporeninemic, medicație, hipoaldosteronismul primar sau deficiența izolată de

Scanned with OKEN Scanner

ACTH (hipoaldosteronism secundar). Hipoaldosteronismul primar poate fi genetic sau dobândit, dar este frecvent cauzat de autoimunitate fie în boala Addison, fie în contextul endocrinopatiei poligrandulare. HIV a depășit tuberculoza, fiind cea mai importantă cauză infecțioasă a insuficienței suprarenale. Implicarea suprarenalelor în boala HIV este de obicei subclinică; totuși, insuficiența suprarenaliană poate fi precipitată de stres, medicamente precum ketoconazolul, care inhibă steroidogeneza, sau de întreruperea acută a agenților steroidieni, cum ar fi megestrol.

Hipoaldosteronismul hiporeninemic este un factor predispozant foarte frecvent în mai multe subgrupe suprapuse de pacienți hiperkalemici: pacienții diabetici, vârstnicii, și pacienții cu insuficiență renală. Clasic, acești pacienți prezintă supresia APR și aldosteronului; aproximativ 50% au acidoză asociată cu reducerea excreției renale de NH_4^+, un decalaj anionic urinar pozitiv și pH urinar <5,5. Majoritatea pacienților suferă creșteri volemice, cu creșterea secundară a peptidului natriuretic atrial (PNA) circulant, ce inhibă atât eliberarea renală de renină, cât și pe cea suprarenaliană de aldosteron.

Afecțiunile renale și hiperkalemia

Afecțiunile renale cronice și cele în stadiu terminal sunt cauze uzuale de hiperkalemie, ca uramre a asocierii deficitului sau absenței nefronilor funcționali. Hiperkalemia apare mai frecvent în leziunile acute renale oligurice; rata fluxului tubular distal și transportul de Na^+ reprezintă factori mai puțin limitanți în cazul pacienților non-oligurici. Hiperkalemia apare și în boala tubulointerstițială ce afectează nefronul distal, precum amiloidoză, anemie falciformă, nefrită interstițială sau uropatie obstructivă.

Cauzele ereditare au aspecte clinice comune cu ale hipoaldosteronismului, de unde și denumirea de *pseudohipoaldosteronism* (PHA). PHA-1 are o formă atât autozomal recesivă, cât și dominantă. Forma autozomal dominantă este cauzată de mutații a MLR de reducere a funcției, forma recesivă este cauzată de combinații de mutații între cele trei subunități ale EnaC, rezultând afectarea activității canalului de Na^+ în celulele principale și alte țesuturi. Pacienții cu forma recesivă de PHA-1 prezintă o pierdere constantă de sare, hipotensiune și hiperkalemie, în timp ce fenotipul de PHA-1 autozomal dominant cauzat de disfuncția MLR se ameliorează la vârsta adultă. Pseudohipoaldosteronismul tip II (PHA-II, cunoscut și ca hipertensiune ereditară cu hiperkalemie) este o imagine în oglindă a GS, cauzat de pierderea funcției NCC, contransportorul de Na^+-Cl^- sensibil la tiazide. Fenotipul clinic include hipertensiune, hiperkalemie, acidoză metabolică hipercloremică, APR și aldosteron scăzute, hiperkaliurie și densitate osoasă redusă. PHA-II se comportă ca o suplimentare a funcției NCC și tratamentul cu tiazide duce la rezoluția întregului fenotip clinic; oricum, PHA-II este cauzat de mutații ale serin-treonin-kinazelor WNK1 și WNK4, ce reglează activitatea NCC.

Hiperkalemia asociată substanțelor medicamentoase

Cele mai multe medicamente asociate cu hiperkalemie determină inhibarea unei anumite componente din axul renină-angiotensină-aldosteron. Inhibitorii de ACE, blocantele receptorilor de angiotensină, inhibitorii de renină și de receptori mineralocorticoizi sunt cauze predictibile și comune de hiperkalemie, mai ales când sunt prescrise în combinații. Contraceptivul Yasmin-28 conține progestina drospirenonă, care inhibă MLR și poate determina hiperkalemie la pacientele susceptibile. Ciclosporina, tacrolimus, antiinflamatoarele nesteroidiene și inhibitorii de ciclooxigenază 2 (COX-2) determină hiperkalemie prin multiple mecanisme, care determină hipoaldosteronism hiporeninemic. Majoritatea medicamentelor care afectează axul renină-angiotensină-aldosteron blochează și răspunsul local suprarenalian la hiperkalemie, atenuând stimularea directă a eliberării de aldosteron de concentrația plasmatică crescută de K^+.

Inhibarea activității EnaC apical în nefronul distal de către amilorid sau alte diuretice care economisesc K^+ duce la hiperkalemie, de obicei cu acidoză hipercloremică și/sau hiponatremie hipovolemică. Amiloridul este similar ca structură antibioticelor trimetoprim (TMP) și pentamidină, care de asemenea blochează EnaC; factorii de risc pentru acest tip de hiperkalemie includ doza administrată, insuficiența renală și hipoaldosteronismul hiporeninemic. Inhibarea indirectă a EnaC la nivelul membranei plasmatice este de asemenea o cauză de hiperkalemie; nafamostat, un inhibitor de protează folosit în tratamentul pancreatitei, inhibă proteazele induse de aldosteron care activează EnaC prin clivaj proteolitic.

Manifestări clinice

Hiperkalemia este o urgență medicală deoarece determină efecte cardiace. Aritmiile cardiace asociate includ bradicardie sinusală, stop sinusal, ritm idioventricular lent, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și asistolă. Creșterile moderate ale K^+ extracelular afectează faza de repolarizare a potențialului de acțiune cardiac, rezultând modificări ale morfologiei undei T; o continuare a creșterii concentrației plasmatice a K^+ deprimă conducerea intracardiacă, cu alungirea progresivă a intervalurilor PR și QRS. Hiperkalemia severă determină pierderea undei P și o lărgire progresivă a complexului QRS. Clasic, manifestările electrocardiografice ale hiperkalemiei progresează de la unde T înalte și ascuțite (5,5-6,5 mM) până la pierderea undelor P (6,5-7,5 mM), la complex QRS lărgit (7-8 mM), și în final la tipar de unde sinusoide (8 mM). Oricum, aceste modificări nu au sensibilitate, mai ales la pacienții cu boală renală cronică sau boală renală în stadiu terminal.

Hiperkalemia de diverse cauze se poate prezenta și cu paralizie progresivă; aceasta este denumită paralizie hiperkalemică secundară, pentru diferențiere de paralizia

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

periodică hiperkalemică familială (PPHI). Printre simptome se numără paralizie diafragmatică și insuficiență respiratorie. Pacienții cu PPHI prezintă slăbiciune miopatică în timpul hiperkalemiei, indusă de aportul crescut de K^+ sau de repaus după efort fizic intens. Depolarizarea mușchilor scheletici de către hiperkalemie descoperă un defect de inactivare la nivelul canalelor de Na^+; mutațiile autozomal dominante ale genei SCN4A care codifică acest canal sunt cauza predominantă.

Hiperkalemia *per se* poate contribui la acidoză metabolică, ca urmare a efectului negativ asupra capacității de excreție a încărcăturii acide. Acest defect pare a fi parțial din cauza competiției între K^+ și NH_4^+ pentru reabsorbția de către ramul ascendent al ansei Henle și multiplicarea contracurent consecutivă, reducând în final gradientul medular pentru excreția NH_3/NH_4 de către nefronul distal. În ce privește mecanismul subiacent, restaurarea normokalemiei poate corecta în multe cazuri acidoza metabolică hiperkalemică.

Abordarea diagnostică

Prima prioritate în managementul hiperkalemiei este evaluarea necesității tratamentului de urgență, urmat de evaluare amănunțită pentru determinarea cauzei (Fig. 37-8). Anamneza și examinarea fizică trebuie să se concentreze pe medicație, alimentație și suplimente alimentare, factorii de risc pentru insuficiență renală, reducerea debitului urinar, tensiunea arterială și statusul volemic. Primele teste de laborator trebuie să includă electroliții, ureea, creatinina, osmolaritatea serică, Mg^{2+}, Ca^{2+}, hemoleucograma și pH-ul urinar. O concentrație a Na^+ în urină <20 mM indică faptul că transportul distal de Na^+ este un factor limitant al excreției de K^+. Repleția volemică prin ser fiziologic sau tratamentul cu furosemid pot fi eficace în reducerea concentrației plasmatice a K^+. Osmolaritatea serică și cea urinară sunt necesare pentru a calcula TTKG. Valorile așteptate sunt bazate în cea mai mare parte pe datele de anamneză și sunt <3-4 în prezența hipokalemiei și >6-7 în prezența hiperkalemiei. TTKG se măsoară astfel:

$$\text{TTKG} = \frac{[K^+]_{\text{urină}} \times \text{osmol}_{\text{ser}}}{[K^+]_{\text{ser}} \times \text{osmol}_{\text{urină}}}$$

TRATAMENT **Hiperkalemia**

Manifestările electrocardiografice ale hiperkalemiei ar trebui considerate o urgență medicală și tratate ca atare. Cu toate acestea, pacienții cu hiperkalemie semnificativă (concentrație plasmatică a K^+ ≤6,5-7 mM) în absența modificărilor ECG ar trebui abordați agresiv, din cauza limitărilor modificărilor ECG ca predictori ai toxicității cardiace. Managementul urgent al hiperkalemiei include internare în spital, monitorizare cardiacă continuă și tratament imediat. Tratamentul se împarte în 3 stadii.

1. *Antagonizarea imediată a efectelor cardiace ale hiperkalemiei.* Calciul intravenos protejează cordul în timpul manevrelor adoptate pentru corectarea hiperkalemiei. Calciul crește pragul potențialului de acțiune și reduce excitabilitatea, fără a modifica potențialul de membrană de repaus. Restaurând diferența dintre potențialul de repaus și potențialul prag, calciul inversează blocada depolarizării cauzată de hiperkalemie. Doza recomandată este 10 ml gluconat de calciu 10% administrat intravenos, în 2-3 minute, cu monitorizare cardiacă. Efectul începe în 1-3 minute și durează 30-60 de minute; doza ar trebui repetată dacă nu apar modificări pe ECG sau dacă reapar tulburările după o ameliorare inițială. Hipercalcemia potențează toxicitatea cardiacă a digoxinei; de aceea calciul *i.v.* trebuie folosit cu maximă precauție la pacienții ce urmează acest tratament. Pentru a evita hipercalcemia acută, dacă se consideră necesar, poate fi adăugat 10 ml de gluconat de calciu 10% în 100 ml de dextroză 5% în apă și perfuzat timp de 20-30 minute.
2. *Reducerea rapidă a concentrației plasmatice de K^+ prin redistribuția în celule.* Insulina scade concentrația de K^+ plasmatic, determinând pătrunderea acestuia în celule. Doza recomandată de insulină *i.v.* este de 10 unități, urmată imediat de 50 ml dextroză 50% (25 g glucoză în total); efectul începe în 10-20 de minute, cu un vârf la 30-60 minute, și durează 4-6 ore. Un bolus de soluție apoasă de dextroză 50% fără insulină nu este niciodată adecvat din cauza riscului de agravare a hiperkalemiei acute, ca urmare a efectului osmotic al glucozei hipertone. Hipoglicemia este frecventă la administrarea de insulină plus glucoză; de aceea, trebuie urmată de perfuzia de dextroză 10% cu ritm de 50-75 ml/h, cu monitorizare minuțioasă a concentrației plasmatice de glucoză. La pacienții cu glicemie <200-250 mg/dl, se administrează insulină fără glucoză, dar cu monitorizare atentă a concentrației acesteia.
3. β_2-agoniștii, cel mai frecvent albuterol, sunt eficace dar mai puțin utilizați pentru managementul acut al hiperkalemiei. Albuterolul și insulina cu glucoză au un efect aditiv asupra concentrației plasmatice de K^+; la aproximativ 20% din pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal apare rezistența la efectul β_2-agoniștilor, deci aceste medicamente nu ar trebui administrate fără insulină. Doza recomandată pentru albuterolul inhalator este de 10-20 mg în 4 ml de soluție salină, inhalat timp de 10 minute; efectul începe în 30 de minute, cu un vârf la aproximativ 90 de minute, și durează 2-6 ore. Hiperglicemia este un efect secundar, pe lângă tahicardie; β_2-agoniștii trebuie folosiți cu precauție la pacienții hiperkalemici cu afecțiuni cardiace cunoscute.

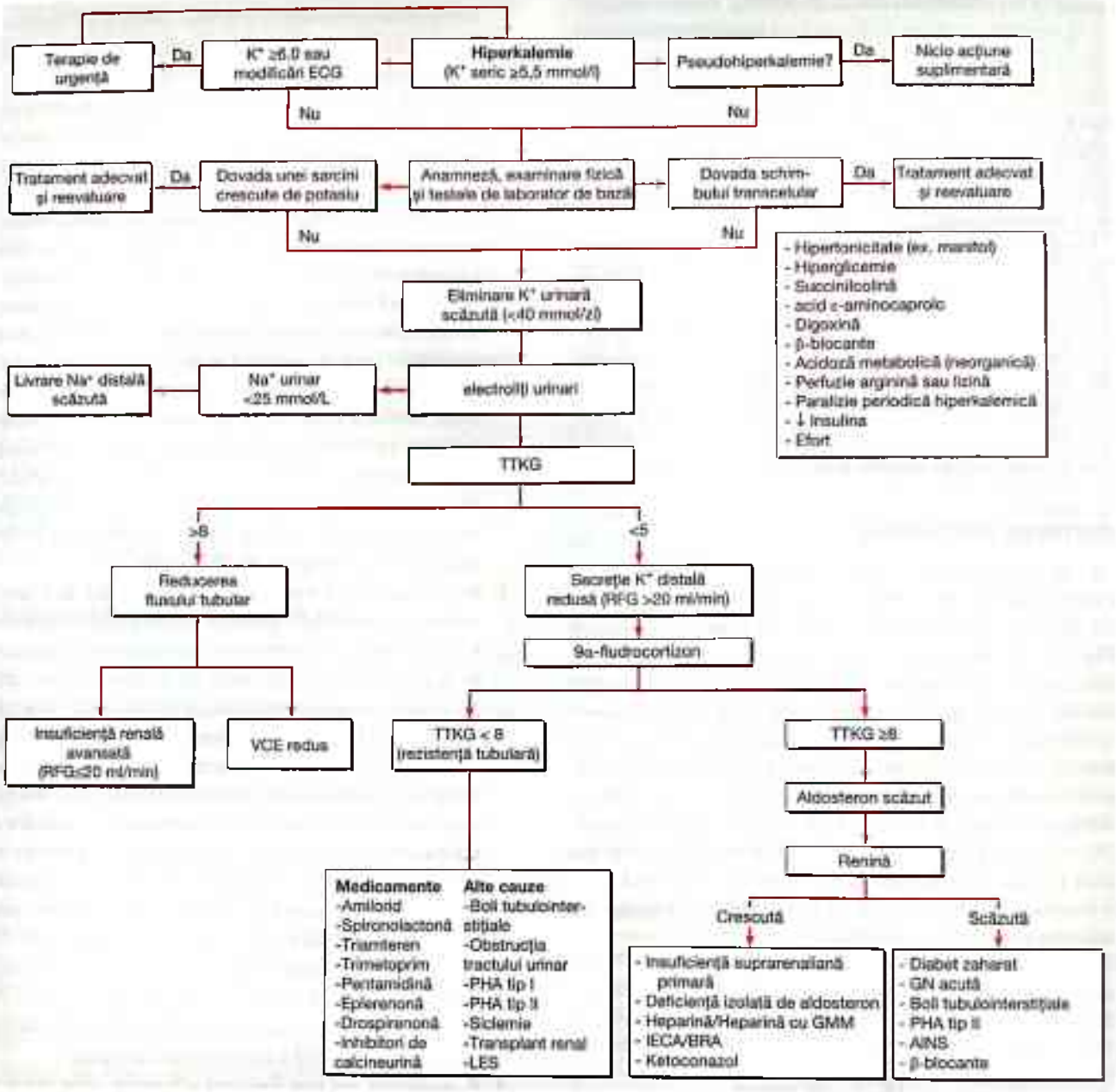


FIGURA 37-8

Abordarea diagnostică în hiperkalemie. Vezi textul pentru detalii. IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; GN acută, glomerulonefrită acută; BRA, blocant al receptorului angiotensină II, ECG, electrocardiograma; VCE, volum circulator eficient; RFG, rată de filtrare glomerulară; HGMC, heparină cu greutate moleculară mică; AINS, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene; PHA, pseudohipoaldosteronism; LES, lupus eritematos sistemic; TTKG, gradient transtubular de potasiu. (Din DB Mount, K Zandi-Nejad: *Disorders of potassium balance*, în *Brenner and Rector's The Kidney*, 8th ed, BM Brenne [ed] Philadelphia, W.B. Saunders, 2008, pp 547- 587; cu permisiune.)

Bicarbonatul *i.v.* nu are un rol în tratamentul de rutină al hiperkalemiei. Ar trebui rezervat pentru pacienții cu hiperkalemie și acidoză metabolică. Nu ar trebui administrat ca bolus hiperton intravenos din cauza riscului de hipernatremie, dar ar putea fi perfuzat într-un lichid izoton sau hipoton (150 meq în 1 litru de soluție de dextroză 5%).

Eliminarea potasiului se obține folosind rășini schimbătoare de ioni, diuretice și/sau dializa. Sulfonatul polistirenic de sodiu (SPS) schimbă Na^+ pentru K^+ la nive-

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

lul tractului gastrointestinal și crește excreția fecală de K^+. Doza recomandată este 15-30 g în suspensie cu 33% sorbitol, pentru a evita constipația. Efectul SPS asupra concentrației plasmatice a K^+ este mic; efectul total poate să dureze și 24 de ore și de obicei necesită doze repetate la fiecare 4-6 ore. Cea mai severă complicație a SPS este necroza intestinală.

Studiile experimentale pe animale sugerează că sorbitolul este necesar pentru leziunile intestinale; însă cristalele de SPS pot fi detectate deseori în intestinul uman afectat, sugerând un rol direct al lor în această complicație. Cu privire la riscul de necroză intestinală, FDA a dispus recent faptul că administrarea de sorbitol cu SPS nu mai este recomandată; oricum, administrarea SPS fără sorbitol poate să nu elimine riscul de necroză intestinală, făcând evident rolul acestor rășini. De aceea, clinicienii trebuie să analizeze foarte bine dacă instituirea de urgență a tratamentului cu SPS este necesară și adecvată pentru hiperkalemie. De exemplu, SPS nu este necesar dacă dializa acută este adecvată și disponibilă imediat. Dacă totuși se administrează SPS, ideal nu se va folosi sorbitolul. Există substituenți precum lactuloza sau preparate de polietilenglicol 3350; cu toate acestea, datele ce demonstrează eficacitatea și folosirea în siguranță a acestor laxative cu SPS lipsesc. Nu se va administra pacienților cu risc crescut de necroză intestinală, precum cei postoperator, cu obstrucție intestinală în antecedente, cu tranzit intestinal scăzut, cu boală intestinală ischemică și cei cu transplant renal. Diureticele de ansă și tiazidele pot fi folosite pentru a reduce concentrația plasmatică a K+ la pacienții cu repleție volemică sau hipervolemie cu funcție renală satisfăcătoare pentru răspuns diuretic. Hemodializa este cea mai eficace metodă de a reduce concentrația K^+ plasmatic; dializa peritoneală este mai puțin eficace. Cantitatea de K^+ eliminată depinde de distribuția relativă între spațiile intra- și extracelular (afectate potențial de terapia anterioară pentru hiperkalemie), tipul și suprafața aparatului folosit, de ratele fluxului sangvin și ale dializatului, durata dializei și gradientul K^+ dintre plasmă și dializat.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 38

ACIDOZA ȘI ALCALOZA

Thomas D. DuBose, Jr.

HOMEOSTAZIA NORMALĂ ACIDO-BAZICĂ

pH-ul arterial sistemic este menținut între 7,35 și 7,45 prin tamponare chimică extracelulară și intracelulară, împreună cu mecanisme reglatoare respiratorii și renale. Controlul presiunii arteriale a CO_2 (Pa_{CO_2}) realizat de sistemul nervos central (SNC) și sistemul respirator și controlul bicarbonatului plasmatic realizat de rinichi stabilizează pH-ul arterial prin excreția sau retenția de acizi sau baze. Componentele metabolice și respiratorii ce reglează pH-ul sistemic sunt descrise prin ecuația Henderson-Hasselbalch:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{HCO_3^-}{Pa_{co_2} \times 0{,}0301}$$

În cele mai multe circumstanțe, producerea și excreția CO_2 se potrivesc, iar Pa_{CO_2} de echilibru este menținută la 40 mm Hg. Subexcreția de CO_2 produce hipercapnie, iar suprasecreția cauzează hipocapnie. Cu toate acestea, producția și excreția sunt din nou potrivite într-o nouă Pa_{CO_2} de echilibru. Astfel, Pa_{CO_2} este reglată în primul rând de factori respiratori neurali și nu este subiectul reglării de către rata producției de CO_2. Hipercapnia este de obicei rezultatul hipoventilației mai mult decât al producției crescute de CO_2. Creșterile sau scăderile Pa_{CO_2} reprezintă deranjamente ale controlului respirator neural sau sunt cauzate de schimbările compensatorii ca răspuns la o alterare primară a $[HCO_3^-]$ plasmatic.

Rinichii reglează $[HCO_3^-]$ plasmatic prin trei procese principale: (1) „reabsorbția" HCO_3^- filtrat, (2) formarea acidului titrabil și (3) excreția NH_4^+ în urină. Rinichii filtrează aproximativ 4000 mmoli de HCO_3^- zilnic. Pentru a reabsorbi încărcătura filtrată de HCO_3^-, tubulii renali trebuie, astfel, să secrete 4000 mmoli de ioni de hidrogen. Între 80 și 90% din HCO_3^- este reabsorbit în tubul proximal. Nefronul distal reabsoarbe restul și secretă H^+ pentru a apăra pH-ul sistemic. Deși această cantitate de protoni, 40-60 mmol/zi, este mică, trebuie secretată pentru prevenirea echilibrului H^+ cronic pozitiv și acidozei metabolice. Această cantitate de protoni secretați este reprezentată în urină ca acid titrabil și NH_4^+. Acidoza metabolică în fața funcției renale normale crește producția și excreția NH_4^+. Producția și excreția NH_4^+ sunt afectate în insuficiența renală cronică, hiperkalemie și acidoza renală tubulară.

DIAGNOSTICUL TIPURILOR GENERALE DE PERTURBĂRI

Cele mai frecvente perturbări clinice sunt tulburările acido-bazice simple – acidoza sau alcaloza metabolică, acidoza sau alcaloza respiratorie. Deoarece compensarea nu este completă, pH-ul este anormal în perturbările simple. Situațiile clinice mai complicate pot da naștere perturbărilor acido-bazice mixte.

TULBURĂRILE ACIDO-BAZICE SIMPLE

Perturbările respiratorii primare (modificări primare ale Pa_{CO_2}) invocă răspunsuri metabolice compensatorii (modificări secundare ale $[HCO_3^-]$) și dezechilibrele metabolice primare provoacă răspunsuri respiratorii compensatorii predictibile (modificări secundare ale Pa_{CO_2}). Compensarea fiziologică poate fi prezisă din relațiile ilustrate în Tabelul 38-1. Acidoza metabolică din cauza unei creșteri a acizilor endogeni (ex. cetoacidoza) scade HCO_3^- din lichidul extracelular și reduce pH-ul extracelular. Aceasta stimulează chemoreceptorii bulbari să crească ventilația și să revină la raportul $[HCO_3^-]/Pa_{CO_2}$, și astfel, și pH-ul revine spre, dar nu la, normal.

Gradul compensației respiratorii așteptate în forma simplă a acidozei metabolice poate fi prezis din relația: $Pa_{CO_2} = (1{,}5 \times [HCO_3^-]) \pm 2$. Astfel, un pacient cu acidoză metabolică și $[HCO_3^-]$ de 12 mmol/L este de așteptat să aibă

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 38-1

PREZICEREA RĂSPUNSURILOR COMPENSATORII ALE PERTURBĂRILOR ACIDO-BAZICE SIMPLE ȘI TIPARUL MODIFICĂRILOR

TULBURARE	PREZICEREA COMPENSĂRII	INTERVALUL VALORILOR		
		PH	HCO_3	Pa_{CO_2}
Acidoză metabolică	$Pa_{CO_2} = (1,5 \times HCO_3^-) + 8 \pm 2$ *sau* Pa_{CO_2} va ↓ 1,25 mmHg pe mmol/L ↓ $[HCO_3^-]$ *sau* $Pa_{CO_2} = [HCO_3^-] + 15$	Scă-zut	Scă-zut	Scă-zut
Alcaloză metabolică	Pa_{CO_2} va ↑ 0.75 mmHg pe mmol/L ↑ $[HCO_3^-]$ *sau* Pa_{CO_2} va ↑ 6 mmHg pe 10 mmol/L ↑ $[HCO_3^-]$ *sau* $Pa_{CO_2} = [HCO_3^-] + 15$	Cres-cut	Cres-cut	Cres-cut
Alcaloză respiratorie		Cres-cut	Scă-zut	Scă-zut
Acută	$[HCO_3^-]$ va ↓ 0,2 mmol/L pe mmHg ↓ Pa_{CO_2}			
Cronică	$[HCO_3^-]$ va ↓ 0,4 mmol/L pe mmHg ↓ Pa_{CO_2}			
Acidoză respiratorie		Scă-zut	Cres-cut	Cres-cut
Acută	$[HCO_3^-]$ va ↑ 0,1 mmol/L pe mmHg ↑ Pa_{CO_2}			
Cronică	$[HCO_3^-]$ va ↑ 0,4 mmol/L pe mmHg ↑ Pa_{CO_2}			

Pa_{CO_2} între 24 și 28 mmHg. Valorile pentru Pa_{CO_2} < 24 sau > 28 mm Hg definesc un dezechilibru mixt (acidoză metabolică și alcaloză respiratorie sau alcaloză metabolică și, respectiv, acidoză respiratorie). Altă cale de a judeca adecvarea răspunsului $[HCO_3^-]$ la Pa_{CO_2} este de a folosi nomograma acido-bazică (Fig 38-1). În timp ce zonele hașurate ale nomogramei indică limitele de încredere de 95% pentru compensare normală în dezechilibrele simple, constatarea valorilor acido-bazice în zona hașurată nu exclude neapărat un dezechilibru mixt. Impunerea unei tulburări asupra alteia poate conduce la valori corespunzătoare unei a treia zone.

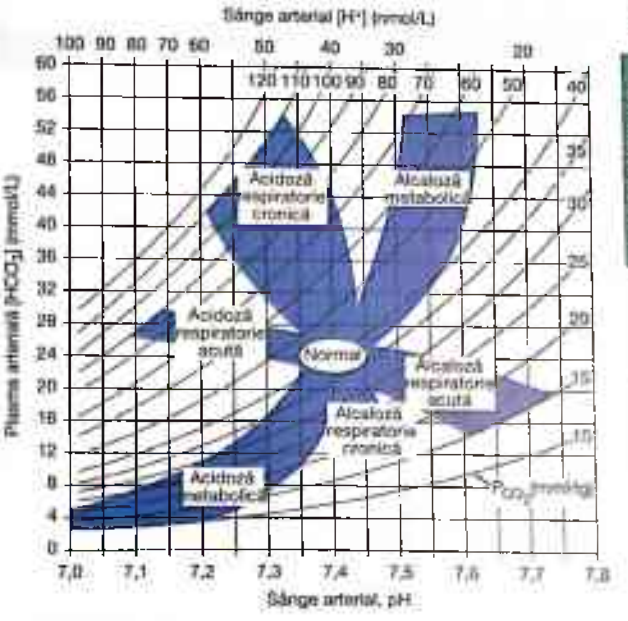


FIGURA 38-1

Nomograma acido-bazică. Sunt prezentate limitele de încredere 90% (variația valorilor) ale compensărilor normale respiratorii și metabolice pentru perturbările acido-bazice primare. (Din TD DuBose: *Metabolic alkalosis*, în *Primer on Kidney Diseases*, 5th ed, A Greenberg [ed]. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009, pp 84-90, folosit cu permisiune.)

Astfel, nomograma, deși este convenabilă, nu este un substituent pentru ecuațiile din Tabelul 38-1.

DEZECHILIBRELE ACIDO-BAZICE MIXTE

Dezechilibrele acido-bazice mixte – definite ca tulburări coexistente independent, nu numai răspunsuri compensatorii – sunt deseori observate la pacienții din unități de terapie intensivă și pot conduce la extreme periculoase ale pH-ului (Tabelul 38-2). Un pacient cu cetoacidoză diabetică (acidoză metabolică) poate dezvolta o problemă respiratorie independentă (ex. pneumonie), conducând la acidoză respiratorie sau alcaloză. Pacienții cu boli pulmonare subiacente (ex. BPOC) pot să nu răspundă la acidoza metabolică cu o reacție ventilatorie adecvată, din cauza rezervei respiratorii insuficiente. Asemenea impunere a acidozei respiratorii asupra acidozei metabolice poate conduce la acidemie severă. Când acidoza metabolică și alcaloza metabolică coexistă la același pacient, pH-ul poate fi normal sau aproape normal. Când pH-ul este normal, un decalaj crescut de anioni (DA, vezi mai jos) denotă credibil prezența acidozei metabolice DA. O discrepanță în ΔDA (normal minus HCO_3^- predominant) indică prezența de acidoză cu decalaj crescut – alcaloză metabolică (vezi

TABELUL 38-2

EXEMPLE DE TULBURĂRI ACIDO-BAZICE MIXTE

Mixte metabolice și respiratorii
Acidoză metabolică – alcaloză respiratorie
Cheie: Acidoză metabolică cu DA crescut sau normal; $Paco_2$ predominant *sub* valoarea prezisă (Tabelul 38-1)
Exemple: Na^+, 140; K^+, 4; Cl^-, 106; HCO_3^-, 14; DA, 20; $Paco_2$, 24; pH, 7,39 (acidoză lactică, sepsis în UTI)

Acidoză metabolică – acidoză respiratorie
Cheie: acidoză metabolică cu DA crescut sau normal; $Paco_2$ predominant *peste* valoarea prezisă (Tabelul 38-1)
Exemple: Na^+, 140; K^+, 4; Cl^-, 102; HCO_3^-, 18; DA, 20; Pa_{CO2}, 38; pH, 7,30 (pneumonie severă, edem pulmonar)

Alcaloză metabolică – alcaloză respiratorie
Cheie: $Paco_2$ nu crește conform predicției; pH mai mare decât cel așteptat
Exemple: Na^+, 140; K^+, 4; Cl^-, 91; HCO_3^-, 33; DA, 16; $Paco_2$, 38; pH, 7,55 (afecțiune hepatică și diuretice)

Alcaloză metabolică – acidoză respiratorie
Cheie: $Paco_2$ mai mare decât valoarea prezisă; pH normal
Exemple: Na^+, 140; K^+, 3,5; Cl^-, 88; HCO_3^-, 42; DA, 10; $Paco_2$, 67; pH, 7, 42 (BPOC pe diuretice)

Dezechilibre metabolice mixte
Acidoză metabolică – alcaloză metabolică
Cheie: detectabilă numai acidoza cu DA crescut
$\Delta DA >> \Delta HCO_3^-$
Exemple: Na^+, 140; K^+, 3; Cl^-, 95; HCO_3^-, 25; DA, 20; Pa_{CO2}, 40; pH, 7, 42 (uremie cu vărsături)

Acidoză metabolică – acidoză metabolică
Cheie: – acidoză mixtă cu DA crescut – cu DA normal; ΔHCO_3^- contează pentru modificarea combinată a ΔDA și ΔCl^-
Exemple: Na^+, 135; K^+, 3; Cl^-, 110; HCO_3^-, 25; DA, 10; $Paco_2$, 25; pH, 7,20 (diaree și acidoză lactică, toxicitatea toluenului, tratamentul cetoacidozei diabetice)

Abrevieri: DA, decalaj anionic; BPOC, bronhopneumopatie obstructivă cronică, UTI, unitate de terapie intensivă.

exemple mai jos). Un pacient diabetic cu cetoacidoză poate avea disfuncție renală ce duce la acidoză metabolică simultană. Pacienții care au ingerat o supradoză de combinații medicamentoase, precum sedative și salicilați, pot avea tulburări mixte, ca rezultat al răspunsului acido-bazic la medicamentele individuale (acidoză metabolică cu acidoză respiratorie sau, respectiv, alcaloză respiratorie). Dezechilibrele acido-bazice triple sunt mult mai complexe. De exemplu, pacienții cu acidoză metabolică din cauza cetoacidozei alcoolice pot dezvolta alcaloză metabolică, din cauza vomei, și alcaloză respiratorie suprapusă din cauza hiperventilației disfuncției hepatice sau sevrajului alcoolic.

INFORMAȚII PACIENȚILOR **Tulburările acido-bazice**

Abordarea etapizată a diagnosticului dezechilibrelor acido-bazice e urmărită în **Tabelul 38-3**. Trebuie acordată atenție la obținerea probelor de sânge arterial pentru realizarea gazometriei fără folosirea în exces a heparinei. Sângele pentru electroliți și gazometria arterială trebuie recoltat simultan anterior terapiei, deoarece creșterea $[HCO_3^-]$ apare în alcaloza metabolică și acidoza respiratorie. Invers, scăderea $[HCO_3^-]$ apare în acidoza metabolică și alcaloza respiratorie. În determinarea gazometriei arteriale de către laboratoarele clinice, sunt măsurate atât pH-ul, cât și Pa_{CO_2} și $[HCO_3^-]$ este calculat din ecuația Henderson-Hasselbalch. Această valoare calculată trebuie comparată cu $[HCO_3^-]$ măsurat (total CO_2) în tabelul electroliților. Aceste două valori trebuie să fie concordante, cu diferență de maximum 2 mmol/L. Dacă nu, este posibil ca aceste valori să nu fi fost obținute simultan, să fie o eroare de laborator sau în calcularea $[HCO_3^-]$. După verificarea valorilor sangvine acido-bazice, tulburarea acido-bazică precisă poate fi identificată.

CALCULAREA DECALAJULUI ANIONIC Toate evaluările tulburărilor acido-bazice trebuie să includă o calculare simplă a DA; acesta reprezintă acei anioni nedozați în plasmă (normal 10-12 mmol/L) și se calculează după cum urmează: $DA = Na^+ - (Cl^- + [HCO_3^-])$. Anionii nedozați includ proteinele anionice (ex. albumina), fosfatul, sulfatul și anionii organici. Când anionii acizi, precum acetoacetatul și lactatul, se acumulează în lichidul extracelular, DA crește, cauzând acidoză cu DA mare. O creștere a DA este adesea cauzată de o creștere a anionilor nedozați și, mai puțin obișnuit, de o scădere a cationilor nedozați (calciu, magneziu, potasiu). În plus, DA poate crește odată cu creșterea albuminelor anionice, fie din cauza concentrației crescute de albumină, fie

TABELUL 38-3

PAȘI ÎN DIAGNOSTICUL ACIDO-BAZIC

1. Obținerea simultană a gazometriei arteriale (GA) și a electroliților.
2. Compararea $[HCO_3^-]$ pe GA și electroliți pentru verificarea acurateții.
3. Calcularea decalajului anionic (DA).
4. Cunoașterea celor patru cauze de acidoză DA crescut (cetoacidoza, acidoza acidului lactic, insuficiența renală și toxinele)
5. Cunoașterea celor două cauze de acidoză hipercloremică sau fără decalaj (pierderea bicarbonatului din tractul gastrointestinal, acidoza tubulară renală).
6. Estimarea răspunsului compensator (Tabelul 38-1)
7. Compararea ΔDA și ΔHCO_3^-.
8. Compararea modificărilor $[Cl^-]$ și $[Na^+]$.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

din cauza alcalozei, care alterează încărcătura albuminei. Scăderea DA poate fi cauzată de (1) o creștere a cationilor nedozați; (2) suplimentarea sângelui cu cationi anormali, cum ar fi litiu (intoxicația cu litiu) sau imunoglobuline cationice (discrazia plasmocitară); (3) o reducere a concentrației albuminei anionice plasmatice principale (sindrom nefrotic); (4) o scădere a încărcăturii anionice efective a albuminelor de către acidoză; sau (5) hiperviscozitatea și hiperlipidemia severă, care pot conduce la subestimarea concentrațiilor sodiului și clorurilor. Scăderea albuminei serice de 1 g/dL față de valoarea normală (4,5 g/dL) scade DA cu 2,5 meq/L. Urmăriți cauzele frecvente ale acidozei cu DA mare (Tabelul 38-3).

În fața albuminei serice normale, DA crescut este de obicei cauzat de acizi fără clor, care conțin anioni anorganici (fosfat, sulfat), organici (cetoacizi, lactat, anioni organici uremici), exogeni (salicilat sau toxine ingerate cu producerea de acid organic) sau neidentificați. DA crescut este semnificativ, chiar dacă se suprapune un dezechilibru acido-bazic adițional pentru a modifica $[HCO_3^-]$ independent. Acidoza metabolică simultană a variației DA crescute plus fie acidoză respiratorie cronică, fie alcaloză metabolică, reprezintă o astfel de situație în care $[HCO_3^-]$ poate fi normal sau chiar crescut (Tabelul 38- 3). Comparați modificarea $[HCO_3^-]$ (ΔHCO_3^-)și a DA(ΔDA).

Similar, valorile normale pentru $[HCO_3^-]$, Pa_{CO_2} și pH nu asigură absența unei tulburări acido- bazice. De exemplu, un alcoolic care a vomitat poate dezvolta alcaloză metabolică cu pH 7,55, Pa_{CO_2} 47 mmHg, $[HCO_3^-]$ 40 mmolHCO_3^- L, $[Na^+]$ 135, $[Cl^-]$ 80 și $[K^+]$ 2,8. Dacă un asemenea pacient ar dezvolta apoi cetoacidoză alcoolică suprapusă, cu o concentrație de β-hidroxibutirat de 15 mM, pH-ul arterial ar scădea la 7,4, $[HCO_3^-]$ la 25 mmol/L și Pa_{CO_2} la 40 mmHg. Deși gazometria arterială este normală, DA este crescut la 30 mmol/L, indicând alcaloză metabolică mixată cu acidoză metabolică. Un amestec de acidoză cu decalaj crescut și alcaloză metabolică este recunoscut ușor prin compararea diferențelor (valorile Δ) normale cu valorile predominante ale pacientului. În acest exemplu, ΔHCO_3^- este 0 (25-25 mmol/L), dar ΔDA este 20 (30 –10 mmol/L). Astfel, 20 mmol/L sunt necontabilizați pentru valoarea Δ/Δ ($\Delta DA/\Delta HCO_3^-$).

ACIDOZA METABOLICĂ

Acidoza metabolică poate apărea din cauza creșterii producției de acid endogen (precum lactat și cetoacizi), a pierderii bicarbonatului (ca în diaree) sau a acumulării acizilor endogeni (ca în insuficiența renală). Acidoza metabolică are efecte profunde asupra sistemelor respirator, cardiac și nervos. Scăderea pH-ului sangvin este acompaniată de creșterea caracteristică a ventilației, în special a volumului curent (respirația Kussmaul). Contractilitatea cardiacă intrinsecă poate fi deprimată, dar funcția inotropă poate fi normală, datorită eliberării catecolaminelor. Pot fi prezente atât vasodilatația arterială periferică, cât și venoconstricția centrală; scăderea complianței vasculare centrale și pulmonare predispune la edem pulmonar chiar cu suprasarcină de volum minimal. Funcția SNC este deprimată, cu cefalee, letargie, stupor și, în anumite cazuri, chiar comă. Poate apărea și intoleranță la glucoză.

TABELUL 38-4

CAUZELE ACIDOZEI METABOLICE CU DECALAJ ANIONIC MARE

Acidoză lactică	Toxine
Cetoacidoză	Etilenglicol
Diabetică	Metanol
Alcoolică	Salicilați
Înfometare	Propilenglicol
	Acid piroglutamic
	Insuficiență renală (acută sau cronică)

Există două categorii majore de acidoză metabolică clinică: cu DA mare și cu DA normal, sau acidoză hipercloremică (Tabelul 38-3 și **Tabelul 38-4**).

TRATAMENT Acidoza metabolică

Tratamentul acidozei metabolice cu baze trebuie rezervat pentru acidemia severă, cu excepția situației când pacientul nu are „HCO_3^- potențial" în plasmă. $[HCO_3^-]$ potențial poate fi estimat din creșterea (Δ)DA (ΔDA= DA al pacientului – 10). Trebuie determinat dacă anionul acid din plasmă este metabolizabil (ex. b-hidroxibutirat, acetoacetat și lactat) sau nemetabolizabil (anioni care se acumulează în insuficiența renală cronică și după ingestia de toxine). Ultima necesită revenirea funcției renale pentru refacerea deficitului $[HCO_3^-]$, un proces lent și deseori imprevizibil. Consecutiv, pacienții cu acidoză cu DA normal (acidoză hipercloremică), cu DA ușor crescut (mixt de acidoză hipercloremică și acidoză cu DA) sau cu un DA atribuit unui anion nemetabolizabil în fața insuficienței renale trebuie să primească terapie cu baze, fie oral ($NaHCO_3$ sau soluție Shohl), fie *i.v.* ($NaHCO_3$) într-o cantitate necesară pentru a crește încet $[HCO_3^-]$ plasmatic la 20-22 mmol/L.

În orice caz, există controverse privind folosirea bazelor la pacienții cu acidoză pură cu DA datorată acumulării anionului acid organic metabolizabil (cetoacidoză sau acidoză lactică). În general, mai multe acidoze (pH < 7,10) justifică administrarea *i.v.* a 50-100 meq de $NaHCO_3$ pe parcursul a 30-45 minute, în primele 1-2 ore

ale terapiei. Furnizarea unor asemenea cantități modeste de baze în aceste situații pare să ofere o măsură de siguranță suplimentară, dar este esențială monitorizarea electroliților plasmatici în cursul terapiei, deoarece $[K^+]$ poate scădea pe măsură ce pH-ul crește. Scopul este creșterea $[HCO_3^-]$ la 10 meq/L și a pH-ului la 7,2, nu la valorile normale.

ACIDOZELE CU DECALAJ ANIONIC MARE

ABORDAREA PACIENTULUI Acidozele cu decalaj anionic mare

Există patru cauze principale ale acidozei cu DA mare: (1) acidoza lactică, (2) cetoacidoza, (3) toxinele ingerate și (4) insuficiența renală acută și cronică (Tabelul 38-4). Screeningul inițial pentru diferențierea acidozei cu DA mare trebuie să includă (1) o dovadă din anamneză pentru ingestia de medicamente și toxine și dozarea gazelor arteriale pentru detectarea coexistenței alcalozei respiratorii (salicilați), (2) determinarea prezenței diabetului zaharat (cetoacidoză diabetică), (3) căutarea unei dovezi de alcoolism sau de creștere a nivelului de β-hidroxibutirat (cetoacidoză alcoolică), (4) observarea semnelor clinice de uremie și determinarea ureii și creatininei sangvine (acidoză uremică), (5) inspecția urinei pentru cristale de oxalat (etilenglicol) și (6) recunoașterea numeroaselor cazuri clinice în care nivelurile de lactat pot fi crescute (hipotensiune arterială, șoc, insuficiență cardiacă, leucemie, cancer și ingestie de medicamente sau toxine).

Acidoza lactică

Creșterea L-lactatului plasmatic poate fi secundară perfuziei tisulare slabe (tipul A) – insuficiență circulatorie (șoc, insuficiență cardiacă), anemie severă, defecte enzimatice mitocondriale și inhibitori (monoxid de carbon, cianură) – sau tulburărilor aerobe (tipul B) – neoplazii, analogi nucleozidici inhibitori de revers-transcriptază în HIV, diabet zaharat, insuficiență renală sau hepatică, deficiență de tiamină, infecții severe (holeră, malarie), convulsii sau medicamente/toxine (biguanide, etanol, metanol, propilenglicol, izoniazidă și fructoză). Propilenglicolul poate fi folosit ca vehicul pentru medicația *i.v.*, inclusiv lorazepam, iar toxicitatea a fost raportată în mai multe cazuri. Ischemia sau infarctizarea intestinală nerecunoscută sau la un pacient cu ateroscleroză severă ori decompensare cardiacă ce primește vasopresoare este o cauză frecventă de acidoză lactică. Acidemia piro-glutamică a fost raportată la pacienți cu boli critice ce primeau acetaminofen, care este asociat cu depleția glutationului. Acidoza prin acid D-lactic, care poate fi asociată cu bypass jejuno-ileal, sindromul intestinului scurt sau obstrucție intestinală, este cauzată de formarea D-lactatului de către bacteriile intestinale.

ABORDAREA PACIENTULUI Acidoza lactică

Afecțiunea subiacentă care întrerupe metabolismul lactatului trebuie mai întâi corectată; perfuzia tisulară trebuie restaurată când este inadecvată. Vasoconstrictoarele trebuie evitate, dacă este posibil, deoarece pot agrava perfuzia tisulară. Terapia cu baze este în general susținută pentru acidemia severă, acută (pH <7,15), pentru ameliorarea funcției cardiace și utilizarea lactatului. Totuși, terapia cu $NaHCO_3$ poate, paradoxal, să deprime performanța cardiacă și să exacerbeze acidoza prin creșterea producției de lactat (HCO_3^- stimulează fosfofructokinaza). În timp ce folosirea bazelor în acidoza lactică moderată este controversată, este general acceptat că încercările de readucere a pH-ului sau $[HCO_3^-]$ la normal prin administrarea de $NaHCO_3$ exogen sunt dăunătoare. O abordare rezonabilă este perfuzia $NaHCO_3$ suficient pentru creșterea pH-ului arterial la nu mai mult de 7,2, în decurs de 30-40 de minute.

Terapia cu $NaHCO_3$ poate cauza supraîncărcare lichidiană și hipertensiune, din cauza cantității necesare care poate fi masivă când acumularea acidului lactic este continuă. Administrarea lichidului este slab tolerată, din cauza venoconstricției centrale, în special la pacienții oligurici. Când cauza subiacentă a acidozei lactice poate fi remediată, lactatul sangvin poate fi convertit la HCO_3^- și poate duce la o alcaloză depășită.

Cetoacidoza

Cetoacidoza diabetică (CAD)

Această afecțiune este cauzată de creșterea metabolismului acizilor grași și acumularea de cetoacizi (acetoacetat și β-hidroxibutirat). CAD apare de obicei în diabetul zaharat insulinodependent în asociere cu întreruperea insulinei sau o boală intercurentă, precum infecție, gastroenterită, pancreatită sau infarct miocardic, care crește necesarul de insulină temporar și acut. Acumularea cetoacizilor este responsabilă de creșterea DA și este însoțită cel mai des de hiperglicemie (glucoză >17 mmol/L [300mg/dL]). Relația dintre ΔDA și ΔHCO_3^- este de obicei ~1:1 în CAD. Trebuie notat că, deoarece insulina previne producția de cetone, terapia cu bicarbonat este rareori necesară, excepând acidemia extremă (pH <7,1) și atunci doar în cantități limitate. Pacienții cu CAD sunt tipic hipovolemici și necesită resuscitarea lichidelor cu ser fiziologic. Supraexpansiunea volemică prin administrarea *i.v.* de lichide nu este totuși neobișnuită și contribuie la dezvoltarea unei acidoze hipercloremice în cursul tratamentului CAD.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Cetoacidoza alcoolică (CAA)

Alcoolicii cronici pot dezvolta cetoacidoză când consumul de alcool este redus abrupt, iar nutriția este săracă. CAA este de obicei asociată cu poftă de băut, vărsături, dureri abdominale, inaniție și hipovolemie. Concentrația glucozei este variabilă și acidoza poate fi severă, din cauza cetonelor crescute, predominant β-hidroxibutirat. Hipoperfuzia poate spori producerea acidului lactic, alcaloza respiratorie cronică poate însoți boala hepatică, iar alcaloza metabolică poate rezulta din vărsături (referitor la relația dintre ΔDA și ΔHCO_3). Astfel, tulburările mixte acido-bazice sunt comune în CAA. De îndată ce circulația este restaurată prin administrarea de ser fiziologic, acumularea preferențială de β-hidroxibutirat este schimbată la acetoacetat. Aceasta explică observarea clinică frecventă a unei creșteri a reacției nitroprusiat pozitive, pe măsură ce starea pacientului se îmbunătățește. Reacția nitroprusiat cetonă (Acetest) poate detecta acidul acetoacetic, dar nu și β-hidroxibutiratul, astfel gradul cetozei și cetonuriei se poate nu doar modifica odată cu terapia, dar poate fi și subestimat inițial. Pacienții cu CAA prezintă de obicei funcție renală relativ normală, spre deosebire de CAD, unde funcția renală este deseori compromisă din cauza hipovolemiei (diureză osmotică) sau a nefropatiei diabetice. Pacientul cu CAA cu funcție renală normală poate excreta astfel cantități relativ mari de cetoacizi în urină și poate avea DA relativ normal și o discrepanță a relației $\Delta DA/\Delta HCO_3^-$.

TRATAMENT Cetoacidoza alcoolică

Deficitul de lichide extracelulare însoțește aproape întotdeauna CAA și trebuie tratat prin administrarea *i.v.* de soluție salină și glucoză (dextroză 5% în NaCl 0,9%). Hipofosfatemia, hipokalemia și hipomagnezemia pot coexista și trebuie corectate. Hipofosfatemia apare de obicei la 12-24 de ore după internare, poate fi exacerbată de perfuzia glucozei și, dacă este severă, poate induce rabdomioliza. Hemoragia gastrointestinală superioară, pancreatita și pneumonia pot însoți această tulburare.

Acidozele induse de medicamente și toxine

Salicilații

Intoxicația cu salicilați la adulți cauzează de obicei alcaloză respiratorie sau o mixtură de acidoză metabolică cu DA mare și alcaloză respiratorie. Doar o parte din DA este cauzată de salicilați. Producția de acid lactic este deseori crescută.

TRATAMENT Acidoza indusă de salicilați

Lavajul gastric riguros cu ser fiziologic (nu $NaHCO_3$) trebuie inițiat imediat, urmat de administrarea de cărbune activat pe sondă nazogastrică. La pacientul acidotic, pentru a facilita îndepărtarea salicilaților, se administrează $NaHCO_3$ *i.v.* în cantități adecvate pentru alcalizarea urinei și menținerea debitului urinar (pH urinar >7,5). În timp ce această formă de terapie este simplă la pacienții acidotici, o alcaloză respiratorie coexistentă poate face această abordare riscantă. Pacienții alcalemici nu trebuie să primească $NaHCO_3$. Acetazolamida poate fi administrată în alcalemie, când diureza alcalină nu poate fi obținută, sau pentru ameliorarea supraîncărcării volemice asociate cu administrarea $NaHCO_3$, dar acest medicament poate cauza acidoză metabolică sistemică, dacă HCO_3^- nu este înlocuit. Hipokalemia trebuie anticipată cu diureza alcalină și trebuie tratată prompt și agresiv. Trebuie administrate lichide care conțin glucoză, din cauza pericolului de hipoglicemie. Pierderea excesivă insensibilă de lichide poate cauza depleție volemică severă și hipernatremie. Dacă insuficiența renală previne clearance-ul rapid al salicilatului, hemodializa poate fi realizată împotriva dializatului cu bicarbonat.

Alcoolii

În cele mai multe condiții fiziologice, sodiul, ureea și glucoza generează presiunea osmotică sangvină. Osmolaritatea plasmatică este calculată prin următoarea formulă: $P_{osm}=2Na^+ + Glu + US$ (toate în mmol/L) sau folosind valorile convenționale de laborator în care glucoza și ureea sangvine sunt exprimate în miligrame pe decilitru: $P_{osm}= 2NA^+ + Glu/18 + US/2,8$. Osmolaritatea calculată și determinată trebuie să coincidă cu o variație între 10 și 15 mmoli/kg H_2O. Când osmolaritatea măsurată depășește osmolaritatea calculată cu > 15-20 mmol/ kg H_2O, una din cele două circumstanțe predomină. Fie sodiul seric este fals scăzut, ca în hiperlipidemie sau hiperproteinemie (pseudohiponatremie), fie osmoliții, alții decât sărurile de sodiu, glucoza sau ureea, s-au acumulat în plasmă. Exemple de asemenea osmoliți includ manitolul, substanțele de radiocontrast, etanolul, alcoolul izopropilic, etilenglicolul, propilenglicolul, metanolul și acetona. În această situație, diferența dintre osmolaritatea calculată și cea măsurată (*decalaj osmolar*) este proporțională cu concentrația solviților nemăsurați. Cu o anamneză clinică adecvată și indici de suspiciune, identificarea decalajului osmolar este util pentru identificarea prezenței acidozei cu DA asociată otrăvirii. Trei alcooli pot provoca intoxicație fatală: etilenglicol, metanol și alcool izopropilic. Toți determină un decalaj osmolar crescut, dar numai primii doi cauzează acidoză cu DA mare.

Etilenglicolul

Ingestia de etilenglicol (obișnuit folosit în antigel) conduce la acidoză metabolică și afectare severă a SNC, cordului, plămânilor și rinichilor. DA crescut și decalajul osmolar

sunt atribuite etilenglicolului și metaboliților săi, acidului oxalic, acidului glicolic și altor acizi organici. Producția de acid lactic crește secundar inhibării ciclului acidului tricarboxilic și alterării stării redox intracelulare. Diagnosticul este facilitat de recunoașterea cristalelor de oxalat în urină, prezenței decalajului osmolar în ser și acidozei cu DA mare. Tratamentul nu trebuie întârziat în timp ce se așteaptă rezultatele dozării nivelului de etilenglicol, în acest caz.

TRATAMENT **Acidoza indusă de etilenglicol**

Acesta include instituirea promptă a diurezei saline sau osmotice, a administrării de suplimente cu tiamină și piridoxină, fomepizol sau etanol și a hemodializei. Administrarea *i.v.* a inhibitorului alcooldehidrogenazei fomepizol (4-metilpirazol; 15 mg/kg ca doză de încărcare) sau a etanolului *i.v.*, pentru atingerea nivelului de 22 mmol/L (100 mg/dL), servește la scăderea toxicității, pentru că ei concurează cu etilenglicolul pentru metabolizarea de către alcooldehidrogenază. Fomepizolul, deși costisitor, este agentul de elecție și oferă avantajele unui declin predictibil al nivelului de etilenglicol fără obnubilarea excesivă din timpul perfuziei cu alcool etilic. Hemodializa este indicată când pH-ul arterial este < 7,3 sau decalajul osmolar depășește 20 mOsm/kg.

Metanolul

Ingestia metanolului (alcool de lemn) cauzează acidoză metabolică, iar metaboliții săi formaldehidă și acid formic afectează sever nervul optic și SNC. Acidul lactic, cetoacizii și alți acizi organici neidentificați pot contribui la acidoză. Datorită masei moleculare mici (32 Da), un decalaj osmolar este de obicei prezent.

TRATAMENT **Acidoza indusă de metanol**

Acesta este similar celui pentru intoxicația cu etilenglicol, incluzând măsurile generale de susținere, fomepizol sau etanol și hemodializă (cum am menționat anterior).

Alcoolul izopropilic

Izopropanolul ingerat este absorbit rapid și poate fi fatal când este consumată o cantitate mică de 150 mL alcool de frecție, solvent sau agent de dezghețare. Un nivel plasmatic >400 mg/dL este potențial fatal. Alcoolul izopropilic diferă de etilenglicol și metanol prin faptul că toxicitatea este cauzată de compusul de bază, nu de metaboliți, iar acidoza cu DA nu este prezentă, deoarece acetona este excretată rapid.

TRATAMENT **Toxicitatea alcoolului izopropilic**

Toxicitatea alcoolului izopropanol este tratată prin expectativă vigilentă și terapie de suport; lichide *i.v.*, presoare, suport ventilator, dacă e necesar, și ocazional hemodializă pentru comă prelungită sau niveluri > 400 mg/dL.

Insuficiența renală

Acidoza hipercloremică din insuficiența renală moderată este eventual convertită la acidoză cu DA mare din insuficiența renală avansată. Filtrarea slabă și reabsorbția anionilor organici contribuie la patogeneză. Pe măsură ce boala progresează, numărul nefronilor funcționali devine în final insuficient pentru a ține pasul cu producția de acid net. Acidoza uremică este caracterizată, astfel, de o rată redusă a producției și excreției NH_4^+. Acidul reținut în boala renală cronică este tamponat de sărurile alcaline din oase. În ciuda retenției semnificative de acid (până la 20 mmol/zi), [HCO_3^-] seric nu scade ulterior, indicând participarea tampoanelor din afara compartimentului extracelular. Acidoza metabolică cronică duce la pierderea semnificativă a masei osoase din cauza reducerii carbonatului de calciu osos. Acidoza cronică crește de asemenea excreția calciului urinar, proporțional cu retenția cumulativă de acid.

TRATAMENT **Insuficiența renală**

Din cauza asocierii acidozei din insuficiența renală cu catabolismul muscular și boala osoasă, și acidoza uremică, și acidoza hipercloremică a insuficienței renale necesită înlocuire orală cu baze pentru menținerea [HCO_3^-] între 20 și 24 mmol/L. Acest lucru poate fi îndeplinit cu cantități relativ modeste de baze (1-1,5 mmol/kgc pe zi). Citratul sodic (soluția Shohl) sau tabletele de $NaHCO_3$ (tabletele de 650 mg conțin 7,8 meq) sunt la fel de eficiente ca sărurile de alcalinizare. Citratul sporește absorbția aluminiului din tractul gastro-intestinal și nu trebuie niciodată administrat împreună cu antiacidele care conțin aluminiu, deoarece există riscul intoxicației cu aluminiu. Când este prezentă hiperkalemia, trebuie adăugat furosemid (60-80 mg/zi).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 38-5

CAUZELE ACIDOZEI FĂRĂ DECALAJ ANIONIC

I. Pierderi gastrointestinale de bicarbonat
- A. Diaree
- B. Drenajului extern pancreatic sau al intestinului subțire
- C. Ureterosigmoidostomie, ansă jejunală, ansă ileală
- D. Medicamente
  1. Clorură de calciu (agent acidifiant)
  2. Sulfat magneziu (diaree)
  3. Colestiramină (diaree cu acizi biliari)

II. Acidoză renală
- A. Hipokalemie
  1. ATR proximală (tip 2)
     Indusă de medicamente: acetazolamidă, topiramat
  2. ATR distală (clasică) (tip 1)
     Indusă de medicamente: amfotericină B, izosfamiă
- B. Hiperkalemie
  1. Disfuncție generalizată a nefronului distal (ATR tip 4)
     a. Deficiență de mineralcorticoizi
     b. Rezistență la mineralcorticoizi (PHA I autozomal dominant)
     c. Defect de voltaj (PHA I și PHA II autozomal dominant)
     d. Boală tubulointerstițială

III. Hiperkalemia indusă de medicamente (cu insuficiență renală)
- A. Diuretice care economisesc potasiul (amilorid, triamteren, spironolactonă)
- B. Trimetoprim
- C. Pentamidină
- D. IECA și BRA
- E. Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene
- F. Ciclosporină și tacrolimus

IV. Altele
- A. Încărcări acide (clorură de amoniu, hiperalimentare)
- B. Pierderea bicarbonatului potențial: cetoză cu excreția de cetone
- C. Acidoză de expansiune (administrare rapidă de soluție salină)
- D. Hipurat
- E. Rășini schimbătoare de cationi

Abrevieri: IECA, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; BRA, blocantele receptorilor de angiotensină; PHA, pseudohipoaldosteronism; ATR, acidoză tubulară renală.

ACIDOZELE METABOLICE FĂRĂ DECALAJ ANIONIC

Bazele se pot pierde prin tractul gastrointestinal în diaree sau prin rinichi (acidoză tubulară renală, ATR). În aceste tulburări (Tabelul 38-5), schimburile reciproce de $[Cl^-]$ și $[HCO_3^-]$ determină DA normal. Astfel, în acidoza pură fără DA, creșterea $[Cl^-]$ peste valoarea normală aproximează scăderea $[HCO_3^-]$. Absența unei astfel de relații sugerează o tulburare mixtă.

TRATAMENT **Acidoza metabolică fără decalaj anionic**

În diaree, scaunele conțin $[HCO_3^-]$ și HCO_3^- descompus mai mult decât plasma, astfel că acidoza metabolică se dezvoltă odată cu depleția volemică. În loc de pH urinar acid (cum e anticipat în acidoza sistemică), acesta este de obicei în jur de 6, deoarece acidoza metabolică și hipokalemia cresc sinteza și excreția renală de NH_4^+, oferind astfel un tampon urinar care crește pH-ul urinar. Acidoza metabolică din cauza pierderii gastro-intestinale cu pH urinar crescut poate fi diferențiată de ATR, deoarece excreția urinară de NH_4^+ este de obicei scăzută în ATR și crescută în diaree. Nivelurile NH_4^+ pot fi estimate prin calcularea decalajului anionic urinar (DAU): DAU = $[Na^+ + K^+]_u - [Cl^-]_u$. Când $[Cl^-]_u > [Na^+ + K^+]_u$, DAU este negativ prin definiție. Aceasta indică un nivel de amoniu urinar crescut corespunzător, sugerând o cauză extrarenală a acidozei. Invers, când DAU este pozitiv, nivelul amoniului urinar este scăzut, sugerând o cauză renală a acidozei.

Pierderea parenchimului renal funcțional prin boală renală progresivă conduce la acidoză hipercloremică, atunci când rata filtrării glomerulare (RFG) este între 20 și 50 mL/min și la acidoză uremică cu DA mare, când RFG scade < 20 mL/min. În insuficiența renală avansată, amoniogeneza este redusă proporțional cu pierderea masei renale funcționale, iar acumularea și captarea de amoniu în tubii colectori medulari externi poate fi, de asemenea, afectată. Din cauza creșterii adaptive a secreției de K^+ de către ductul colector și colon, acidoza insuficienței renale cronice este tipic normokalemică.

ATR proximală (ATR de tip 2) este cel mai adesea cauzată de disfuncția generalizată tubulară proximală, manifestată prin glicozurie, aminoacidurie generalizată și fosfaturie (sindromul Fanconi). Odată cu scăderea $[HCO_3^-]$ plasmatic, pH-ul urinar este acid (pH<5,5). Excreția fracționată de $[HCO_3^-]$ poate depăși 10-15% când HCO_3^- seric > 20 mmol/L. Deoarece HCO_3^- nu este reabsorbit în mod normal în tubii proximali, terapia cu $NaHCO_3$ va spori pierderea renală de potasiu și hipokalemia.

Constatările tipice în formele dobândite sau moștenite de ATR distal clasic (tip 1 ATR) includ hipokalemie, acidoză metabolică fără DA, excreție urinară de NH_4^+ scăzută (DAU pozitiv, $[NH_4^+]$ urinar scăzut și pH urinar nepotrivit de mare (pH >5,5). Cei mai mulți pacienți au hipocitraturie și hipercalciurie, astfel nefrolitiaza, nefrocalcinoza și boala osoasă sunt frecvente. În disfuncția generalizată a nefronului distal (ATR tip 4), hiperkalemia este disproporționată față de reducerea RFG, din cauza coexistenței disfuncției secreției de potasiu și acid. Excreția amoniului urinar este invariabil deprimată, iar funcția renală poate fi compromisă, de exemplu, din cauza nefropatiei diabetice, uropatiei obstructive sau bolii tubulointerstițiale cronice.

Hipoaldosteronismul hiporeninemic tipic cauzează acidoză metabolică fără DA, cel mai obișnuit la adulții în vârstă cu diabet zaharat sau boală tubulointerstițială și insuficiență renală. Pacienții au de obicei CKD (RFG 20-50 mL/min) și acidoză, cu creșterea în ser [K+] (5,2-6 mmol/L), hipertensiune concomitentă și insuficiență cardiacă congestivă. Atât acidoza metabolică, dar și hiperkalemia sunt disproporționate față de afectarea RFG. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, trimetoprimul, pentamidina și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot, de asemenea, să cauzeze acidoză metabolică fără DA la pacienții cu insuficiență renală (Tabelul 38-5).

ALCALOZA METABOLICĂ

Alcaloza metabolică se manifestă prin pH arterial crescut, creșterea $[HCO_3^-]$ seric și creșterea Pa_{CO_2} ca rezultat al hipoventilației alveolare compensatorii (Tabelul 38-1). Este adeseori însoțită de hipocloremie și hipokalemie. pH-ul arterial stabilește diagnosticul, deoarece este crescut în alcaloza metabolică și scăzut sau normal în acidoza respiratorie. Alcaloza metabolică apare frecvent în asociere cu alte tulburări, precum acidoza sau alcaloza respiratorie sau acidoza metabolică.

PATOGENEZĂ

Alcaloza metabolică apare ca rezultat al câștigului net de $[HCO_3^-]$ sau al pierderii de acizi nevolatili (de obicei, HCl prin vărsături) din lichidul extracelular. Pentru ca HCO_3^- să fie adăugat lichidului extracelular, trebuie administrat exogen sau sintetizat endogen, în parte sau în întregime de rinichi. Deoarece este neobișnuit pentru baze să fie adăugate corpului, tulburările implică un stadiu generativ, în care pierderea acidului cauzează de obicei alcaloză, și un stadiu de întreținere, în care rinichii nu reușesc să compenseze prin excreția HCO_3^-.

În circumstanțe normale, rinichii au o capacitate impresionantă de a excreta HCO_3^-. Continuarea alcalozei metabolice reprezintă un eșec al rinichilor de a elimina HCO_3^- în maniera uzuală. Rinichii vor reține, mai degrabă decât vor excreta, bazele în exces și vor menține alcaloza dacă (1) deficitul de volum, deficiența de cloruri și deficiența K^+ există în combinație cu o RFG redusă, care crește secreția tubulară distală de H^+ sau (2) hipokalemia există din cauza hiperaldosteronismului autonom. În primul exemplu, alcaloza este corectată prin administrarea de NaCl și KCl, în timp ce, în ultimul, este necesară rezolvarea alcalozei prin intervenție farmacologică sau chirurgicală, nu prin administrare de soluție salină.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Pentru stabilirea cauzei alcalozei metabolice (Tabelul 38-6), este necesară evaluarea statusului volemic al lichidelor extracelulare (VLEC), tensiunea arterială în clinostatism și ortostatism, $[K^+]$ seric și sistemul renină-aldosteron. De exemplu, prezența hipertensiunii cronice și a hiperkalemiei cronice la un pacient cu alcaloză sugerează fie exces de mineralocorticoizi, fie că pacientul hipertensiv primește diuretice. Activitatea scăzută a reninei plasmatice și valori ale $[Na^+]$ și $[Cl^-]$ urinar normale la un pacient care nu ia diuretice indică un sindrom primar de exces de mineralocorticoizi. Combinația de hipokalemie și alcaloză la un pacient normotensiv, nonedematos poate fi cauzată de sindromul Bartter sau Gitelman, deficiență de magneziu, vărsături, baze exogene sau ingestie de diuretice. Determinarea electroliților urinari (în special $[Cl^-]$) și screeningul urinar pentru diuretice pot fi utile. Dacă urina este alcalină, cu $[Na^+]$ și $[K^+]$ crescute, dar $[Cl^-]$ scăzut, diagnosticul este de obicei fie vărsături (evidente sau mascate), fie ingestie de baze. Dacă urina este relativ acidă și are concentrații scăzute de Na^+, K^+ și Cl^-, cele mai mari posibilități sunt vărsăturile anterioare, starea posthipercapnică sau ingestia anterioară de diuretice. Dacă, pe de altă parte, nici concentrațiile urinare de sodiu, potasiu sau cloruri nu sunt scăzute, trebuie luate în considerare deficiența de magneziu, sindroamele Bartter sau Gitelman ori ingestia curentă de diuretice. Sindromul Bartter este diferențiat de sindromul Gitelman din cauza hipocalciuriei și hipomagnezemiei din ultima tulburare.

Administrarea de baze

Administrarea cronică a bazelor la persoane cu funcție renală normală cauzează rareori alcaloză. Totuși, la pacienții cu perturbări hemodinamice coexistente, alcaloza se poate dezvolta din cauza capacității normale de a excreta HCO_3^- care poate fi depășită sau a reabsorbției sporite de HCO_3^-. Asemenea pacienți sunt cei care primesc HCO_3^- (*p.o.* sau *i.v.*), încărcare cu acetat (soluții de hipernutriție parenterală), încărcare cu citrat (transfuzii) sau antiacide plus rășini

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 38-6

CAUZELE ALCALOZEI METABOLICE

I. Încărcături exogene de HCO_3^-
   A. Administrarea acută a bazelor
   B. Sindromul lapte-alcalin

II. Contracția VLEC efectivă, normotensiune, deficiență K^+ și hiperaldosteronism hiperreninemic secundar
   A. Origine gastrointestinală
      1. Vărsături
      2. Aspirație gastrică
      3. Cloremie congenitală
      4. Adenom vilos
   B. Origine renală
      1. Diuretice
      2. Stare posthipercapnică
      3. Hipercalcemie/hipoparatiroidism
      4. Revenirea din acidoză lactică sau cetoacidoză
      5. Anioni nereabsorbabili, inclusiv penicilină, carbenicilină
      6. Deficiență de Mg^{2+}
      7. Depleția K^+
      8. Sindromul Bartter (mutația cu pierderea funcției în ramul ascendent gros al ansei Henle)
      9. Sindromul Gitelman (mutația cu pierderea funcției în contransportorul de $Na^+ - Cl^-$ în tubul contort distal)

III. Expansiunea VLEC, hipertensiune, deficiența de K^+ și excesul de mineralocorticoizi
   A. Renină crescută
      1. Stenoza arterială renală
      2. Hipertensiune accelerată
      3. Tumori secretante de renină
      4. Terapia cu estrogen
   B. Renină scăzută
      1. Aldosteronism primar
         a. Adenom
         b. Hiperplazie
         c. Carcinom
      2. Defectele enzimatice suprarenaliene
         a. Deficiență de 11 β-hidroxilază
         b. Deficiență de 17 α-hidroxilază
      3. Sindromul sau boala Cushing
      4. Altele
         a. Lemn dulce
         b. Carbenoxolonă
         c. Mestecătorul de tutun

IV. Mutație cu câștig al funcției a canalului de sodiu renal cu expansiunea VLEC, hipertensiune, deficiență de K^+ și hiperaldosteronism hiporeninemic
   A. Sindromul Liddle

Abreviere: VLEC, volumul lichidelor extracelulare.

schimbătoare de cationi (hidroxid de aluminiu și polistiren sulfonat de sodiu). Dintre pacienții îngrijiți la domiciliu, cei care primesc alimente pe sondă au o incidență mai mare a alcalozei metabolice decât cei cu alimentație orală.

ALCALOZA METABOLICĂ ASOCIATĂ CU REDUCEREA VLEC, DEPLEȚIA K^+ ȘI HIPERALDOSTERONISM HIPERRENINEMIC SECUNDAR

Originea gastrointestinală

Pierderea gastrointestinală a H^+ prin vărsături sau aspirație gastrică conduce la retenția HCO_3^-. Pierderea lichidului și NaCl prin vomă sau aspirație nazogastrică determină reducerea VLEC și o creștere a secreției de renină și aldosteron. Scăderea volumului prin reducerea RFG conduce la mărirea capacității tubilor renali de a reabsorbi HCO_3^-. În timpul vărsăturilor active, totuși, sarcina filtrată de bicarbonat este crescută acut până la punctul în care capacitatea de reabsorbție a tubului proximal pentru HCO_3^- este depășită. Excesul de $NaHCO_3^-$ emis în afara tubului proximal atinge tubul distal, unde secreția H^+ este sporită de aldosteron și de livrarea anionilor slab reabsorbiți, HCO_3^-. Corectarea VLEC redus cu NaCl și repararea deficitului de K^+ corectează tulburarea acido-bazică și deficiența de clor.

Originea renală

Diureticele

Medicamentele care induc clorurezie, precum tiazidele și diureticele de ansă (furosemid, bumetanidă, torsemid și acid etacrinic), scad acut VLEC fără alterarea conținutului total de bicarbonat din corp. [HCO_3^-] seric crește, deoarece VLEC redus „contractă" [HCO_3^-] în plasmă (alcaloză de contracție). Administrarea cronică a diureticelor tinde să genereze alcaloză prin creșterea livrării distale de sare, astfel că secreția K^+ și H^+ este stimulată. Alcaloza este menținută prin persistența contracției VLEC, a hiperaldosteronismului secundar, deficienței de K^+ și efectului direct al diureticului (atât timp cât administrarea lui continuă). Repararea alcalozei se produce prin administrarea de ser fiziologic pentru corectarea deficitului de VLEC.

Anionii neresorbabili și deficiența de magneziu

Administrarea unor cantități mari de anioni neresorbabili, precum penicilina sau carbenicilina, poate spori acidificarea distală și secreția de K^+ prin creșterea diferenței de potențial transepitelial. Deficiența de Mg^{2+} conduce la alcaloză hipokalemică ca urmare a sporirii acidificării distale prin stimularea reninei și, deci, secreția aldosteronului.

Depleția potasiului

Depleția cronică de K^+ poate cauza alcaloză metabolică prin creșterea excreției urinare de acid. Atât producerea,

cât și absorbția NH_4^+ sunt sporite, iar reabsorbția HCO_3^- este stimulată. Deficitul cronic de K^+ suprareglează H^+, K^+–ATPaza renală pentru creșterea absorbției K^+ pe seama secreției sporite de H^+. Alcaloza asociată cu depleția severă de K^+ este rezistentă la administrarea de sare, dar repararea deficienței de K^+ corectează alcaloza.

După tratamentul acidozei lactice sau al cetoacidozei.

Când un stimul subiacent pentru generarea acidului lactic sau cetoacidului este îndepărtat rapid, așa cum se întâmplă în repararea insuficienței circulatorii sau în terapia insulinică, lactatul sau cetonele sunt metabolizate cu un randament echivalent cu cantitatea de HCO_3^-. Alte surse de HCO_3^- nou se adaugă la cantitatea originală generată de metabolismul anionic organic pentru crearea unui exces de HCO_3^-. Asemenea surse includ (1) HCO_3^- nou adăugat sângelui de către rinichi, ca rezultat al creșterii excreției acide în cursul perioadei preexistente de acidoză și (2) terapia cu baze în timpul fazei de tratament al acidozei. Reducerea VLEC indusă de acidoză și deficiența de K^+ acționează pentru a susține alcaloza.

Posthipercapnie

Retenția prelungită de CO_2 cu acidoză respiratorie cronică îmbunătățește absorbția de HCO_3^- renală și generarea noului HCO_3^- (excreție acidă crescută net). Dacă Pa_{CO_2} revine la normal, alcaloza metabolică rezultă din creșterea persistentă a $[HCO_3^-]$. Alcaloza se dezvoltă dacă Pa_{CO_2} crescută revine abrupt la normal printr-o modificare a ventilației controlate mecanic. Contracția VLEC asociată nu permite repararea completă a alcalozei prin corectarea doar a Pa_{CO_2}, iar alcaloza persistă până când este furnizată suplimentarea de Cl^-.

ALCALOZA METABOLICĂ ASOCIATĂ CU EXPANSIUNEA VLEC, HIPERTENSIUNE ȘI HIPERALDOSTERONISM

Nivelurile crescute de aldosteron pot fi rezultatul unei supraproducții suprarenaliene primare autonome sau al eliberării secundare de aldosteron cauzate de supraproducția renală de renină. Excesul de mineralocorticoizi crește excreția netă de acid și poate conduce la alcaloză metabolică, ce poate fi agravată de deficiența K^+ asociată. Expansiunea VLEC de la retenția de sare cauzează hipertensiune. Kaliurezia persistă, din cauză că excesul de mineralocorticoizi și absorbția distală de Na^+ cauzează creșterea excreției de K^+, depleția continuă K^+ cu polidipsie, incapacitatea de concentrare a urinei și poliurie.

Sindromul Liddle rezultă din activitatea crescută a canalului de Na^+ (EnaC) din ductul colector și este o formă rară monogenică de hipertensiune din cauza expansiunii volumului, manifestată ca alcaloză hipokalemică și niveluri de aldosteron normale.

Simptome

Odată cu alcaloza metabolică, modificările la nivelul SNC și sistemului nervos periferic sunt similare celor din hipocalcemie; simptomele includ confuzie mentală, obnubilare, predispoziție la convulsii, parestezii, crampe musculare, tetanie, agravarea aritmiilor și hipoxemie în bronhopneumopatia obstructivă cronică. Anomaliile corelate ale electroliților sunt hipokalemie și hipofosfatemie.

TRATAMENT Alcaloza metabolică

Acesta este în principal direcționat pe corectarea stimulului subiacent pentru generarea HCO_3^-. Dacă aldosterismul primar, stenoza arterială renală sau sindromul Cushing sunt prezente, corectarea cauzei subiacente va inversa alcaloza. Pierderea $[H^+]$ de către stomac sau rinichi poate fi atenuată prin folosirea inhibitorilor de pompă de protoni sau întreruperea diureticelor. Aspectul secund al tratamentului este îndepărtarea factorilor care susțin creșterea neadecvată a reabsorbției HCO_3^-, precum reducerea VLEC sau deficiența de K^+. Deficitul de K^+ trebuie întotdeauna reparat. Serul fiziologic este de obicei suficient pentru inversarea alcalozei dacă este prezentă contracția VLEC.

Dacă afecțiuni asociate exclud perfuzia cu ser fiziologic, pierderea renală de HCO_3^- poate fi accelerată prin administrarea acetazolamidei, un inhibitor de anhidrază carbonică, de obicei eficient la pacienții cu funcție renală adecvată, dar care poate agrava pierderea K^+. Acidul clorhidric diluat (HCl 0,1 *N*) este de asemenea, eficient, dar poate cauza hemoliză și trebuie administrat central și lent. Hemodializa împotriva unui dializat scăzut în $[HCO_3^-]$ și crescut în $[Cl^-]$ poate fi eficientă când funcția renală este afectată.

ACIDOZA RESPIRATORIE

Acidoza respiratorie poate fi cauzată de boli pulmonare severe, oboseala mușchilor respiratori sau anomalii ale controlului ventilației și este recunoscută prin creșterea Pa_{CO_2} și scăderea pH-ului (Tabelul 38-7). În acidoza respiratorie acută, există o creștere compensatorie imediată (datorată mecanismelor de tamponare celulară) a HCO_3^-, care crește cu 1 mmol/L pentru fiecare 10 mm Hg de creștere a Pa_{CO_2}. În acidoza respiratorie cronică (>24 de ore), adaptarea renală crește $[HCO_3^-]$ cu 4 mmol/L pentru fiecare 10 mmHg de creștere a Pa_{CO_2}. HCO_3^- seric de obicei nu crește peste 38 mmol/L.

Manifestările clinice variază în concordanță cu severitatea și durata acidozei respiratorii, boala subiacentă și existența hipoxemiei asociate. Creșterea rapidă a

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 38-7

TULBURĂRILE ACIDO-BAZICE RESPIRATORII

I. Alcaloză
- A. Stimularea sistemului nervos central
  1. Durere
  2. Anxietate, psihoză
  3. Febră
  4. Accident vascular cerebral
  5. Meningită, encefalită
  6. Tumoră
  7. Traumatism
- B. Hipoxemie sau hipoxie tisulară
  1. Altitudine mare
  2. Pneumonie, edem pulmonar
  3. Aspirație
  4. Anemie severă
- C. Medicamente sau hormoni
  1. Sarcină, progesteron
  2. Salicilați
  3. Insuficiență cardiacă
- D. Stimularea receptorilor toracici
  1. Hemotorax
  2. Torace instabil
  3. Insuficiență cardiacă
  4. Embolie pulmonară
- E. Diverse
  1. Septicemie
  2. Insuficiență hepatică
  3. Hiperventilație mecanică
  4. Expunerea la căldură
  5. Revenirea din acidoză metabolică

II. Acidoză
- A. Centrală
  1. Medicamente (anestezice, morfină, sedative)
  2. Accident vascular cerebral
  3. Infecție
- B. Căi respiratorii
  1. Obstrucție
  2. Astm
- C. Parenchim
  1. Emfizem
  2. Pneumoconioză
  3. Bronșită
  4. Sindromul de detresă respiratorie a adultului
  5. Barotraumă
- D. Neuromusculară
  1. Poliomielită
  2. Cifoscolioză
  3. Miastenie
  4. Distrofie musculară
- E. Diverse
  1. Obezitate
  2. Hipoventilație
  3. Hipercapnie permisivă

Pa_{CO_2} poate cauza anxietate, dispnee, confuzie, psihoză și halucinații și poate progresa spre comă. Grade mai mici de disfuncție în hipercapnia cronică includ: tulburări ale somnului, pierderi de memorie, somnolență diurnă, modificări de personalitate, afectarea coordonării, tulburări motorii precum tremor, spasme mioclonice și asterixis. Cefaleea și alte semne care mimează creșterea presiunii intracraniene, cum ar fi edemul papilar, reflexele anormale și slăbiciune musculară focală, sunt cauzate de vasoconstricția secundară pierderii efectului vasodilatator al CO_2.

Depresia centrului respirator printr-o varietate de medicamente, leziuni sau boli poate produce acidoză respiratorie. Aceasta poate apărea acut, de la anestezice generale, sedative și traumatisme cefalice, sau cronic de la sedative, alcool, tumori intracraniene și sindroame de tulburări respiratorii în timpul somnului, incluzând sindroamele alveolar primar și obezitate-hipoventilație. (Cap. 22 și 23). Anomaliile sau bolile neuronilor motori, ale joncțiunii neuro-musculare și musculaturii scheletice pot cauza hipoventilație prin oboseala mușchilor respiratori. Ventilația mecanică, atunci când nu este ajustată și supravegheată corespunzător, poate provoca acidoză respiratorie, în special dacă producția de CO_2 crește brusc (din cauza febrei, agitației, sepsisului sau supraalimentării) sau ventilația alveolară scade din cauza agravării funcției pulmonare. Nivelurile crescute de presiune pozitivă teleexpiratorie în prezența debitului cardiac redus pot cauza hipercapnie ca rezultat al creșterilor accentuate ale spațiului mort alveolar (Cap. 5). Hipercapnia permisivă este folosită cu frecvență crescută, datorită studiilor care sugerează o rată de mortalitate mai scăzută decât cu ventilația mecanică convențională, în special în boli ale SNC sau cardiace severe. Acidoza respiratorie asociată cu hipercapnie permisivă poate necesita administrarea de $NaHCO_3$ pentru creșterea pH-ului arterial la 7,25, dar supracorecția acidemiei poate fi dăunătoare.

Hipercapnia acută urmează ocluziei bruște a căilor aeriene superioare sau bronhospasmului generalizat, ca în astm sever, anafilaxie, arsuri prin inhalare sau leziuni produse de toxine. Hipercapnia cronică și acidoza respiratorie apar în bolile pulmonare obstructive în stadiu terminal. Tulburările restrictive ce implică atât peretele toracic, cât și plămânii, pot cauza acidoză respiratorie, deoarece costul metabolic crescut al respirației determină oboseala mușchilor ventilatori. Stadiile avansate ale disfuncțiilor restrictive intrapulmonare și extrapulmonare se prezintă ca acidoză respiratorie cronică.

Diagnosticul acidozei respiratorii necesită măsurarea Pa_{CO_2} și a pH-ului arterial. Anamneza și examinarea fizică detaliate indică deseori cauza. Testele funcționale pulmonare (Cap. 5), inclusiv spirometria, capacitatea de difuziune pentru monoxidul de carbon, volumele pulmonare și Pa_{CO_2} și saturația O_2, fac de obicei posibilă determinarea dacă acidoza respiratorie este secundară bolii pulmonare. Investigarea cauzelor nepulmonare trebuie să includă un

istoric detaliat al medicamentelor administrate, măsurarea hematocritului și evaluarea căilor aeriene superioare, a peretelui toracic, pleurei și funcției neuromusculare.

TRATAMENT **Acidoza respiratorie**

Terapia acidozei respiratorii depinde de severitate și de rata debutului. Acidoza respiratorie acută e potențial letală și măsurile de a inversa cauza subiacentă trebuie luate simultan cu restaurarea ventilației alveolare adecvate. Aceasta poate necesita intubație traheală și ventilație mecanică asistată. Administrarea oxigenului trebuie titrată atent la pacienții cu boli pulmonare obstructive severe și retenție cronică de CO_2 care respiră spontan (Cap. 18). Când oxigenul este folosit nejudicios, acești pacienți pot experimenta progresia acidozei respiratorii. Corecția agresivă și rapidă a hipercapniei trebuie evitată, deoarece scăderea Pa_{CO_2} poate provoca aceleași complicații observate în alcaloza respiratorie acută (ex. aritmii cardiace, reducerea perfuziei cerebrale și convulsii). Pa_{CO_2} trebuie scăzută gradual în acidoza respiratorie cronică, țintind să restaureze Pa_{CO_2} la nivelul bazal și să ofere Cl^- și K^+ suficient pentru sporirea excreției renale de HCO_3^-.

Acidoza respiratorie cronică este frecvent dificil de corectat, dar măsurile care urmăresc ameliorarea funcției pulmonare (Cap. 18) pot ajuta anumiți pacienți și pot stopa deteriorarea suplimentară la cei mai mulți.

ALCALOZA RESPIRATORIE

Hiperventilația alveolară scade Pa_{CO_2} și crește raportul HCO_3^-/Pa_{CO_2}, crescând sstfel pH-ul (Tabelul 38-7). Tampoanele celulare nonbicarbonat răspund prin consumarea HCO_3^-. Hipocapnia se dezvoltă când un stimul ventilator suficient de puternic cauzează producție de CO_2 în plămâni, pentru a depăși producția sa metabolică de către țesuturi. pH-ul și $[HCO_3^-]$ plasmatic par să varieze proporțional cu Pa_{CO_2} într-un interval de 40-15 mmHg. Relația dintre concentrația $[H^+]$ arterială și Pa_{CO_2} este 0,7 mmol/L pe mmHg (sau 0,01 unități pH/mmHg), iar cea pentru $[HCO_3^-]$ plasmatic este 0,2 mmol/L pe mmHg. Hipocapnia susținută > 2-6 ore este mai departe compensată de o scădere a amoniului renal și excreția de acid titrabil și o reducere a reabsorbției HCO_3^- filtrat. Adaptarea renală completă la alcaloza respiratorie poate dura câteva zile și necesită status volemic și funcție renală normale. Rinichii par să răspundă direct la scăderea Pa_{CO_2} mai degrabă decât la alcaloză în sine. În alcaloza respiratorie cronică, o scădere a Pa_{CO_2} de 1 mm Hg cauzează o scădere de 0,4-0,5 mmol/L a $[HCO_3^-]$ și o scădere de 0,3 mmol/L a $[H^+]$ (sau o creștere a pH-ului de 0,003).

Efectele alcalozei respiratorii variază în concordanță cu durata și severitatea, dar sunt în principal ale bolii subiacente. Scăderea fluxul sangvin cerebral ca o consecință a scăderii rapide a Pa_{CO_2} poate cauza amețeală, confuzie mentală și convulsii, chiar în absența hipoxemiei. Efectele cardiovasculare ale hipocapniei acute la persoanele conștiente sunt în general minimale, dar la pacienții anesteziați sau ventilați mecanic, debitul cardiac și presiunea sangvină pot scădea, din cauza efectelor deprimante ale anesteziei și a ventilației cu presiune pozitivă asupra frecvenței cardiace, rezistenței sistemice și a întoarcerii venoase. Aritmiile cardiace pot apărea la pacienți cu boli cardiace, ca rezultat al modificărilor livrării oxigenului de către sânge, prin devierea la stânga a curbei de disociere a oxihemoglobinei (efectul Bohr). Alcaloza respiratorie acută cauzează schimburi intracelulare de Na^+, K^+ și PO_4^{2-} și reduce $[Ca^{2+}]$ liber prin creșterea fracției proteinelor conjugate. Hipokalemia indusă de hipocapnie este de obicei minoră.

Alcaloza respiratorie cronică este cea mai frecventă perturbare acido-bazică la pacienții în stare critică și, când este severă, prevestește un prognostic slab. Multe afecțiuni cardiopulmonare manifestă alcaloză respiratorie în stadiile inițiale-intermediare, iar constatările normocapniei și hipoxemiei la un pacient cu hiperventilație pot anunța debutul unei insuficiențe respiratorii rapide și trebuie să grăbească evaluarea care să determine dacă pacientul obosește. Alcaloza respiratorie este obișnuită în timpul ventilației mecanice.

Sindromul de hiperventilație poate fi dizabilitant. Parestezia, amorțeala circumorală, senzația de constricție sau durerea toracică, amețeala, incapacitatea de a respira adecvat și, rareori, tetania pot fi suficient de stresante pentru a perpetua tulburarea. Analiza gazometriei arteriale demonstrează alcaloză respiratorie acută sau cronică, deseori cu hipocapnie în intervalul 15-30 mmHg și absența hipoxemiei. Bolile sau leziunile SNC pot produce diverse tipare de hiperventilație și niveluri susținute de Pa_{CO_2} de 20-30 mmHg. Hipertiroidismul, încărcăturile calorice crescute și efortul cresc rata metabolismului bazal, dar ventilația crește de obicei proporțional, astfel că gazele sangvine arteriale sunt neschimbate și alcaloza respiratorie nu se dezvoltă. Salicilații sunt cea mai frecventă cauză de alcaloză respiratorie indusă medicamentos, ca rezultat al stimulării directe a chemoreceptorilor bulbari. Metilxantinele, teofilina și aminofilina stimulează ventilația și cresc răspunsul ventilator la CO_2. Progesteronul crește ventilația și scade Pa_{CO_2} cu 5-10 mmHg. Astfel, alcaloza respiratorie cronică este o trăsătură comună a sarcinii. Alcaloza respiratorie este de asemenea accentuată în insuficiența hepatică și severitatea se corelează cu gradul insuficienței hepatice. Alcaloza respiratorie este deseori o manifestare precoce a septicemiei cu germeni Gram-negativi, înainte ca febra, hipoxemia sau hipotensiunea să se dezvolte.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul alcalozei respiratorii depinde de măsurarea pH-ului arterial și a Pa_{CO_2}. $[K^+]$ plasmatic este deseori redus, iar $[Cl^-]$ este crescut. În faza acută, alcaloza respiratorie nu este asociată cu creșterea excreției renale de HCO_3^-, dar în câteva ore excreția acidului net este redusă. În general, concentrația HCO_3^- scade cu 2 mmol/L pentru fiecare 10 mmHg de reducere a Pa_{CO_2}. Hipocapnia cronică reduce $[HCO_3^-]$ seric cu 4 mmol/L pentru fiecare 10 mmHg de scădere a Pa_{CO_2}. Este neobișnuită observarea HCO_3^- plasmatic < 12 mmol/L ca rezultat al alcalozei respiratorii pure.

Când este stabilit diagnosticul de alcaloză respiratorie, trebuie investigată cauza sa. Diagnosticul sindromului de hiperventilație este pus prin excludere. În cazuri dificile, poate fi important să se excludă alte afecțiuni, ca embolismul pulmonar, boala coronariană și hipertiroidismul.

TRATAMENT **Alcaloza respiratorie**

Managementul alcalozei respiratorii este direcționat spre alinarea tulburării subiacente. Dacă alcaloza respiratorie complică managementul ventilator, modificările spațiului mort, ale volumului curent și frecvenței pot minimiza hipocapnia. Pacienții cu sindrom de hiperventilație pot beneficia de liniștire, de respirație reluată într-o pungă de hârtie în timpul atacurilor simptomatice și atenție asupra stresului psihologic subiacent. Antidepresivele și sedativele nu sunt recomandate. Blocantele β-adrenergice pot ameliora manifestările periferice ale stării hiperadrenergice.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 39

TULBURĂRILE DE COAGULARE

Valder R. Arruda ■ Katherine A. High

Deficitele factorilor de coagulare au fost recunoscute de secole. Pacienții cu deficite genetice ale factorilor plasmatici de coagulare prezintă episoade repetitive de sângerare pe tot parcursul vieții, la nivelul articulațiilor, mușchilor și al spațiilor închise, fie spontan, fie după leziuni. Cele mai obișnuite deficite ereditare de factori sunt hemofilia, boli X-linkate cauzate de deficitul de factor (F) VIII (hemofilia A) sau factor IX (FIX, hemofilia B). Bolile hemoragice congenitale rare din cauza deficitelor altor factori, inclusiv FII (protrombina), FV, FVII, FX, FXI, FXII și a fibrinogenului, sunt în mod obișnuit ereditare autozomal recesive (**Tabelul 39-1**). Progresele în caracterizarea bazelor moleculare ale deficitelor factorilor de coagulare au contribuit la mai buna înțelegere a fenotipurilor acestor boli și în final vor permite abordări terapeutice mult mai țintite, prin dezvoltarea de molecule mici, proteine recombinate sau terapii celulare ori genice.

Testele utilizate în mod obișnuit pentru hemostază furnizează screeningul inițial pentru activitatea factorilor de coagulare (**Fig. 39-1**), iar fenotipul bolilor se corelează deseori cu nivelul activității coagulării. Un timp de protrombină (TP) anormal izolat sugerează deficitul de FVII, în timp ce un timp de tromboplastină parțial activată prelungit (TTPa) indică cel mai uzual hemofilie sau deficit de FXI (Fig. 39-1). Prelungirea deopotrivă a PT și a TTPa sugerează deficiența de FV, FX, FII sau anomalii ale fibrinogenului. Adăugarea factorului care lipsește într-o serie de doze la plasma subiectului va corecta anomaliile timpilor de coagulare: rezultatul este exprimat ca procentaj din activitatea observată la persoanele normale.

Deficitele dobândite ale factorilor plasmatici ai coagulării sunt mult mai frecvente decât tulburările congenitale; cele mai frecvente sunt: diateza hemoragică în bolile hepatice, coagularea intravasculară diseminată (CID) și deficitul de vitamină K. În aceste afecțiuni, coagularea sângelui este împiedicată de deficitul a mai mult de un factor de coagulare, iar episoadele de sângerare sunt rezultatul perturbării deopotrivă a hemostazei primare (coagularea) și a celei secundare (interacțiunile trombocitelor cu peretele vascular).

Dezvoltarea anticorpilor la proteinele plasmatice ale coagulării, denumite clinic *inhibitori*, reprezintă o boală relativ rară care afectează deseori pacienții cu hemofilie A sau B și cu deficit de FXI, cu expunere repetitivă la proteina ce lipsește, pentru controlul episoadele de sângerare. Inhibitorii apar de asemenea în rândul persoanelor fără deficite genetice ale factorilor coagulării (ex. cazurile postpartum ca manifestare a bolii autoimune sau neoplazice subiacente sau idiopatic). Cazuri rare de inhibitori ai trombinei sau FV au fost raportate la pacienții care primesc preparate topice de trombină bovină, ca agent local hemostatic în intervențiile chirurgicale complexe. Diagnosticul inhibitorilor se bazează pe aceleași teste ca diagnosticul deficitelor ereditare de factori ai coagulării. Totuși, adiția proteinei lipsă la plasma unui subiect cu inhibitor nu corectează anomalia testelor TTPa și/sau TP. Aceasta este principala diferență de laborator între deficite și inhibitori. Teste suplimentare sunt necesare pentru măsurarea specificității inhibitorului și titrului său.

Tratamentul acestor tulburări de sângerare necesită deseori substituția proteinei deficitare folosind produse recombinate sau derivate de plasmă purificată sau plasmă proaspăt congelată (PPC). Prin urmare, este imperativ să se ajungă la un diagnostic corect pentru optimizarea îngrijirii pacientului, fără expunerea nenecesară la tratament suboptim și la riscurile de boală transmisibilă pe cale sangvină.

HEMOFILIA

PATOGENEZĂ ȘI MANIFESTĂRI CLINICE

Hemofilia este o boală hemoragică recesivă X-linkată, cauzată de mutații ale genei *F8* (hemofilia A sau hemofilia clasică) sau ale genei *F9* (hemofilia B). Boala afectează 1/10 000 de bărbați la nivel mondial, în toate grupurile etnice; hemofilia A reprezintă 80% din toate cazurile. Indivizii de sex masculin sunt afectați clinic; femeile, care poartă o singură genă mutantă, sunt în general asimptomatice.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 39-1

CARACTERISTICILE GENETICE ŞI DE LABORATOR ALE TULBURĂRILOR DE COAGULARE EREDITARE

DEFICITUL FACTORULUI DE COAGULARE	EREDITATE	PREVALENŢA ÎN POPULAŢIA GENERALĂ	ANOMALIE DE LABORATOR[a]			NIVELURILE MINIME HEMOSTATICE	TRATAMENT	TIMP DE ÎNJUMĂTĂŢIRE PLASMATIC
			TTPa	TP	TT			
Fibrinogen	AR	1 la 1 000 000	+	+	+	100 mg/dL	Crioprecipitat	2-4 zile
Protrombină	AR	1 la 2 000 000	+	+	–	20-30%	PPC/CCP	3-4 zile
Factorul V	AR	1 la 1 000 000	+/–	+/–	–	15-20%	PPC	36 ore
Factorul VII	AR	1 la 500 000	–	+	–	15-20%	PPC/CCP	4-6 ore
Factorul VIII	X-linkată	1 la 5 000	+	–	–	30%	Concentrate de FVIII	8-12 ore
Factorul IX	X-linkată	1 la 30 000	+	–	–	30%	Concentrate de FIX	18-24 ore
Factorul X	AR	1 la 1 000 000	+/–	+/–	–	15-20%	PPC/CCP	40-60 ore
Factorul XI	AR	1 la 1 000 000	+	–	–	15-20%	PPC	40-70 ore
Factorul XII	AR	ND	+	-	–	[b]	[b]	60 ore
KC	AR	ND	+	–	–	[b]	[b]	150 ore
Precalicreină	AR	ND	+	–	–	[b]	[b]	35 ore
Factorul XIII	AR	1 la 2 000 000	–	–	+/–	2-5%	Crioprecipitat	11-14 zile

[a] Valori cu variaţie normală (-) sau prelungite (+)
[b] Nu există risc de sângerare; tratamentul nu este indicat.
Abrevieri: TTPa, timp de tromboplastină parţial activată; AR, autozomal recesiv; PPC, plasmă proaspătă congelată; KM, kininogen cu greutate moleculară mare; ND, nedeterminat, CCP, concentrate de complex protrombinic; TP, timp de protrombină, TT, timp de trombină.

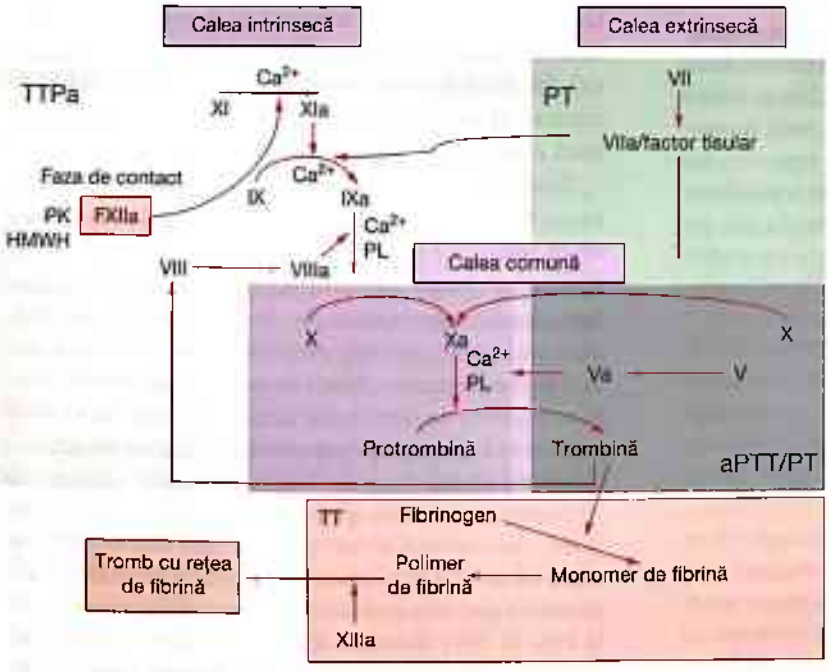


FIGURA 39-1
Cascada coagulării şi evaluările de laborator ale deficitului factorului de coagulare prin timpul de protrombină parţial activată (TTPa), timpul de protrombină (TP) şi timpul de trombină (TT).

Istoricul familial al acestei boli este absent la 30% din cazuri și din acestea, 80% din mame sunt purtătoare de alele mutante *de novo*. Au fost identificate peste 500 de mutații diferite în genele *F8* sau *F9* la pacienții cu hemofilie A, respectiv B. Una dintre cele mai întâlnite mutații ale hemofiliei A rezultă din inversarea secvenței intronului 22 și este prezentă în 40% din cazurile de hemofilie severă. Progresele în diagnosticul molecular permit acum identificarea cu precizie a mutațiilor, punând diagnosticul precis femeilor purtătoare de gena hemofiliei în familiile afectate.

Din punct de vedere clinic, hemofilia A și hemofilia B nu se diferențiază. Fenotipul bolii se corelează cu activitatea reziduală a FVIII sau FIX și poate fi clasificat ca sever (<1%), moderat (1-5%) sau ușor (6-30%). În formele severe și moderate, boala este caracterizată prin hemoragii intraarticulare (hemartroze), în țesuturile moi și mușchi, după traumatisme minore sau chiar spontan. Pacienții cu boală ușoară au rareori sângerări, de obicei consecutive traumatismelor. Printre aceia cu activitate reziduală a FVIII sau FIX > 25% din normal, boala este descoperită doar prin hemoragii după traumatisme importante sau în timpul testelor de laborator de rutină prechirurgicale. Tipic, testele globale de coagulare indică doar o prelungire izolată a TTPa. Pacienții cu hemofilie au timpi de sângerare și număr de trombocite normale. Diagnosticul este pus după determinarea specifică a activității factorilor de coagulare FVIII sau FIX.

În copilărie, sângerarea poate apărea după circumcizie sau rareori ca hemoragii intracraniene. Boala este mult mai evidentă când copiii încep să meargă sau să se târască. În forma severă, cele mai comune manifestări de sângerare sunt hemartrozele recurente, care pot afecta fiecare articulație, dar mai ales genunchii, coatele, gleznele, umerii și șoldurile. Hemartrozele acute sunt dureroase, iar semnele clinice sunt tumefacția și eritemul locale. Pentru evitarea durerii, pacientul poate adopta o poziție fixă, care conduce în final la contracturi musculare. Copiii foarte mici, incapabili să comunice verbal, prezintă iritabilitate și lipsa mișcării articulației afectate. Hemartrozele cronice sunt invalidante, cu îngroșări sinoviale și sinovite ca răspuns la sângele intraarticular. După ce o articulație a fost afectată, episoadele recurente de sângerare determină „articulația țintă", recunoscută clinic, care stabilește apoi un cerc vicios al sângerării, conducând la deformare articulară progresivă, care, în cazuri critice, necesită intervenție chirurgicală ca singură opțiune terapeutică. Hematoamele din mușchii porțiunilor distale ale membrelor pot conduce la compresii externe a arterelor, venelor sau nervilor, ce pot evolua până la sindrom de compartiment.

Sângerările în spațiile orofaringiene, sistemul nervos central (SNC) sau retroperitoneu sunt potențial letale și necesită terapie imediată. Hemoragiile retroperitoneale pot acumula cantități mari de sânge, formând mase cu calcificare și reacție inflamatorie tisulară (sindrom pseudotumoral) și pot determina și afectarea nervului femural. Pseudotumorile se pot forma și în oase, în special în oasele lungi ale membrelor inferioare. Hematuria este frecventă în rândul pacienților cu hemofilie, chiar în absența patologiei urogenitale. Este deseori autolimitată și poate să nu necesite terapie specifică.

TRATAMENT HEMOFILIA

Fără tratament, hemofilia severă are o speranță de viață limitată. Progresele în industria fracționării sângelui din timpul celui de-al Doilea Război Mondial au condus la realizarea utilizării plasmei pentru tratarea hemofiliei, dar volumele necesare pentru obținerea unei creșteri chiar moderate a nivelului factorului coagulării circulant limitează utilitatea perfuziei plasmatice ca abordare a managementului bolii. Descoperirea din anii 1960 că fracția crioprecipitată a plasmei era îmbogățită în FVIII, și în final purificarea FVIII și FIX din plasmă au condus la introducerea terapiei perfuzabile la domiciliu cu concentrate de factori, în anii 1970. Disponibilitatea concentratelor de factori a dus la ameliorarea uimitoare a speranței de viață și a calității vieții la persoanele cu hemofilie severă. Totuși, contaminarea produselor de sânge cu virusuri hepatitice, și apoi HIV, a determinat transmiterea la nivel global a acestor infecții în rândul populației hemofilice; complicațile HIV și ale hepatitei C sunt cauzele principale ale decesului în rândul adulților cu hemofilie severă din Statele Unite ale Americii. Introducerea pașilor de inactivare virală în prepararea produselor derivate din plasmă la mijlocul anilor 1980 a redus considerabil riscul de HIV și hepatite, acesta scăzând suplimentar prin producerea cu succes a proteinelor FVIII și FIX recombinate, ambele autorizate în anii 1990. Este nespecific pentru pacienții hemofilici născuți după 1985 să fi contractat hepatite sau HIV, iar pentru ei, speranța de viață este în jur de 65 de ani.

Terapia de substituție a factorului pentru hemofilie poate fi oferită fie ca răspuns la un episod de sângerare, fie ca tratament profilactic. Profilaxia primară este definită ca o strategie de menținere a factorului de coagulare care lipsește la nivel de 1% sau mai mult, ca bază obișnuită pentru prevenirea sângerărilor, în special a debutului hematrozelor. Băieții hemofilici care primesc perfuzii regulate de FVIII (3 zile/săptămână) sau FIX (2 zile/săptămână) pot atinge pubertatea fără anomalii articulare detectabile.

Profilaxia a devenit gradual mai frecventă la pacienții tineri. Centrul de Control și Prevenție a Bolilor (CDC) a raportat că 51% din copiii mai mici de 6 ani cu hemofilie severă primesc profilaxie, o creștere considerabilă de la 33%, în 1995. Deși este foarte recomandată, costurile crescute și diferențele în accesarea venelor periferice la pacienții tineri și riscurile potențiale infecțioase și trom-

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

botice ale cateterelor venoase centrale pe termen lung sunt factori limitanți importanți pentru mulți pacienți.

Considerațiile generale privind tratamentul sângerărilor din hemofilie includ (1) necesitatea începerii tratamentului cât mai curând posibil, deoarece simptomele preced deseori dovezile obiective ale sângerării – datorită eficacității superioare a intervenției terapeutice precoce, simptomele clasice ale sângerării intraarticulare la un pacient stabil, cefaleea sau accidentele rutiere ori de alt tip necesită înlocuirea promptă și investigații de laborator suplimentare – și (2) necesitatea evitării medicamentelor care blochează funcția plachetară, cum ar fi aspirina sau medicamentele ce conțin aspirină; pentru controlul durerii, sunt preferate medicamente precum ibuprofen sau propoxifen.

Factorii VIII și IX sunt dozați în unități. O unitate este definită drept cantitatea de FVIII (100 ng/mL) sau FIX (5 μ/mL) în 1 mL de plasmă normală. O unitate de FVIII per kilogram greutate corporală crește nivelul plasmatic al FVIII cu 2%. O persoană poate calcula doza necesară pentru creșterea nivelului FVIII până la 100% la un pacient de 70 de kg cu hemofilie severă (<1 %) folosind formula simplă de mai jos. Astfel, 3500 de unități de FVIII vor crește nivelul circulant la 100%.

Doza FVIII (UI) = Nivelul țintit FVIII – nivelul de bază FVIII
× greutatea corporală (kg)
× 0, 5 unități/kg

Dozele pentru înlocuirea FIX sunt diferite de cele pentru FVIII, deoarece recuperarea FIX post-perfuzie este, de obicei, doar 50% din valoarea prezisă. Prin urmare, formula pentru înlocuirea FIX este

Doza FIX (UI) = Nivelul țintit FIX – nivelul de bază FIX
× greutatea corporală (kg)
× 1 unitate/kg.

Timpul de înjumătățire al FVIII de 8-12 ore necesită injecții de două ori pe zi pentru a menține nivelurile terapeutice, în timp ce timpul de înjumătățire pentru FIX este mai mare, 24 de ore, astfel încât o injecție pe zi este suficientă. În situații specifice, cum ar fi postintervenție chirurgicală, poate fi dezirabilă perfuzia continuă a factorului, datorită siguranței sale în atingerea nivelului susținut de factor, la un cost total mai mic.

Crioprecipitatul este îmbogățit cu proteină FVIII (fiecare pungă conține 80 UI de FVIII) și a fost folosit în mod obișnuit în tratamentul hemofiliei A cu decenii în urmă; este încă în uz în anumite țări în curs de dezvoltare, dar, din cauza bolilor transmise pe cale sangvină, acest produs trebuie evitat la pacienții cu hemofilie, atunci când sunt disponibile concentratele de factor.

Sângerările ușoare, precum hemartrozele necomplicate sau hematoamele superficiale, necesită terapie inițială cu niveluri de factor de 30-50%. Dozele suplimentare pentru menținerea nivelului de 15-25% timp de 2-3 zile sunt indicate pentru hemartroze severe, în special când aceste episoade afectează „articulația țintă". Hematoamele voluminoase sau sângerările în mușchii profunzi necesită niveluri de factor de 50% sau chiar mai mult dacă simptomele clinice nu se ameliorează, iar substituția factorului poate fi necesară timp de o săptămână sau peste. Controlul sângerărilor severe, inclusiv al celor care afectează spațiile orofaringiene, SNC și retroperitoneul, necesită niveluri proteice susținute de 50-100%, timp de 7-10 zile. Substituția profilactică pentru intervenție chirurgicală urmărește să atingă nivelul normal (100%) de factor pentru o perioadă de 7-10 zile; înlocuirea poate fi diminuată treptat, depinzând de extensia plăgilor chirurgicale. Chirurgia orală este asociată cu deteriorare tisulară extinsă, ce necesită de obicei substituția factorului timp de1-3 zile, alături de medicamente antifibrinolitice orale.

TERAPIA NETRANSFUZABILĂ ÎN HEMOFILIE – DDAVP (1-amino-8-D-arginin-vasopresină) DDAPV este un analog sintetic de vasopresină care determină creșterea temporară a factorilor FVIII și von Willebrand (FvW), dar nu și a FIX, printr-un mecanism care implică eliberarea din celulele endoteliale. Pacienții cu hemofilie A moderată sau ușoară trebuie testați pentru a se determina dacă răspund la DDAVP, înaintea aplicării terapeutice. La doze de 0,3 μg/kgc, în peste 20 de minute, DDAVP este așteptat să crească nivelurile FVIII de două-trei ori peste nivelul de bază, atingând vârful între 30 și 60 minute postperfuzie. DDAVP nu ameliorează nivelurile de FVIII la pacienții cu hemofilie A severă, deoarece nu există depozite care să fie eliberate. Dozările repetate de DDAVP determină tahicardie, întrucât mecanismul este mai degrabă creșterea eliberării decât sinteza *de novo* a FVIII și FvW. Mai mult de trei doze consecutive devin ineficiente și, dacă este indicată terapie ulterioară, este necesară înlocuirea FVIII pentru obținerea hemostazei.

Medicamente antifibrinolitice. Sângerarea gingivală, gastrointestinală și în timpul intervențiilor chirurgicale orale necesită utilizarea de antifibrinolitice orale, precum acidul ε-amino-caproic (AEAC) sau acidul tranexamic, pentru controlul hemostazei locale. Durata tratamentului, depinzând de indicația clinică, este de o săptămână sau mai mult. Acidul tranexamic este administrat în doze de 25 mg/kgc de trei-patru ori pe zi. Tratamentul cu AEAC necesită o doză de încărcare de 200 mg/kgc (maximum 10 g), urmată de 100 mg/kgc per doză (maximum 30 g/zi) la fiecare 6 ore. Aceste medicamente nu sunt indicate pentru controlul hematuriei, din cauza riscului de

formare a unui tromb ocluziv în lumenul structurilor tractului urogenital.

COMPLICAȚII

Formarea inhibitorilor Formarea aloanticorpilor anti-FVIII sau FIX este în prezent complicația majoră a tratamentului hemofiliei. Prevalența inhibitorilor de FVIII este estimată între 5 și 10% din toate cazurile și 20% din cazurile pacienților cu hemofilie A severă. Inhibitorii de FIX sunt detectați la doar 3-5% din totalul pacienților cu hemofilie B. Grupul cu risc crescut pentru formarea inhibitorilor include deficit sever (>80% din toate cazurile de inhibitori), istoric familial de inhibitori, descendență africană, mutații ale genelor FVIII sau FIX ce duc la deleția regiunilor de codificare mari sau la rearanjamente brute ale genelor. Inhibitorii apar de obicei în copilărie, în medie la vârsta de 2 ani, după 10 zile cumulate de expunere. În orice caz, terapia intensivă de substituție, cum e în cazul intervențiilor chirurgicale mari, hemoragiei intracraniene sau traumatismelor, crește riscul formării inhibitorilor la pacienții de toate vârstele, ce necesită monitorizare de laborator atentă în următoarele săptămâni.

Diagnosticul clinic al unui inhibitor este suspectat când pacientul nu răspunde la substituția factorului în doze terapeutice. Inhibitorii cresc atât morbiditatea, cât și mortalitatea în hemofilie. Deoarece detecția precoce este critică pentru corectarea cu succes a sângerărilor sau pentru eradicarea anticorpilor, cele mai multe centre de hemofilie realizează anual screening pentru inhibitori. Testul de laborator necesar pentru confirmarea prezenței unui inhibitor este TTPa cu un amestec (cu plasmă normală). La cei mai mulți pacienți cu hemofilie, un amestec 1:1 cu plasmă normală corectează complet TTPa. La pacienții cu inhibitori, TTPa în amestec 1:1 este anormal prelungit, din cauză că inhibitorii neutralizează activitatea de coagulare a FVIII a plasmei normale. Evaluarea Bethesda folosește un principiu similar și definește specificitatea inhibitorului și titrul acestuia. Rezultatele sunt exprimate în unități Bethesda (UB), în care 1 UB este cantitatea de anticorp care neutralizează 50% din FVIII sau FIX prezent în plasma normală, după 2 ore de incubație la 37°C. Din punct de vedere clinic, pacienții cu inhibitori sunt clasificați ca slab sau puternic respondenți, ceea ce oferă linii directoare pentru tratament. Terapia pentru pacienții cu inhibitori are două scopuri, controlul episoadelor de sângerare acută și eradicarea inhibitorului. Pentru controlul episoadelor de sângerare, pacienții slab respondenți, cei cu titru < 5 UB, răspund bine la doze mari de FVIII uman sau porcin (50-100 U/kg), cu creștere minimă sau chiar deloc a titrului inhibitorului. În orice caz, pacienții puternic respondenți, aceia cu titru inițial al inhibitorului > 10 UB au un răspuns anamnestic al titrului anticorpilor >10 UB, chiar dacă titrul inițial scăzut nu răspunde la concentratele de FVIII sau FIX. Controlul episoadelor de sângerare la pacienții cu răspuns puternic poate fi obținut prin folosirea concentratelor îmbogățite cu protrombină, FVII, FIX, FX (concentrate de complex de protrombină [CCP] sau CCP activate) și cel mai recent prin factor VII recombinat activat (FVIIa) (Fig. 39-1). Rata de succes terapeutic a fost mai crescută pentru FVIIa decât pentru CPP sau CPPa. Pentru eradicarea anticorpilor inhibitori, imunosupresia singulară nu este eficientă. Cea mai eficientă strategie este inducția toleranței imune (ITI), bazată pe perfuzia zilnică a proteinei care lipsește, până când inhibitorul dispare, necesitând tipic perioade mai mari de 1 an, cu o rată de succes de aproximativ 60%. Managementul pacienților cu hemofilie severă A și cu inhibitori rezistenți la ITI este provocator. Utilizarea anticorpilor monoclonali anti-CD20 (rituximab) combinați cu FVIII s-a considerat eficientă. Deși această terapie poate reduce titrul inhibitorilor, eradicarea susținută este neobișnuită și poate necesita două sau trei perfuzii săptămânale de concentrate de FVIII.

Bolile infecțioase Infecția cu virus hepatitic C (VHC) reprezintă cauza majoră de morbiditate și cauza secundară de deces la pacienții cu hemofilie expuși la concentrate de factor de coagulare mai vechi. Marea majoritate a pacienților tineri tratați cu produse derivate de plasmă, din 1970 în 1985, s-au infectat cu VHC. S-a estimat că >80% din pacienții mai în vârstă de 20 de ani sunt pozitivi la anticorpi anti-VHC până în 2006. Comorbiditatea bolii hepatice subiacente la pacienții cu hemofilie este clară când acești indivizi necesită proceduri invazive; poate fi necesară corecția deficitelor genetice și dobândite (secundare bolii hepatice). Infecția cu HIV a cuprins și populația de pacienți care a folosit concentrate derivate din plasmă în urmă cu două decenii. Coinfecția VHC și HIV, prezentă la aproximativ 50% din pacienții hemofilici, reprezintă un factor de agravare pentru evoluția bolii hepatice. Răspunsul la terapia antivirală VHC în hemofilie este limitat la < 30% din pacienți și chiar mai mic în rândul celor cu coinfecție VHC și HIV. Necesitatea transplantului de organ pentru boala hepatică în stadiu terminal poate fi curativă atât pentru aceasta, cât și pentru hemofilie.

Probleme clinice apărute la pacienții hemofilici vârstnici Există o îmbunătățire continuă a managementului hemofiliei, dată de creșterea populației adulte peste media de vârstă din țările în curs de dezvoltare. Speranța de viață a unui pacient cu hemofilie severă este doar cu 10 ani mai mică decât la populația masculină generală. La pacienții cu hemofilie ușoară sau moderată, speranța de viață se apropie de cea a populației masculine fără coagulopatii. Pacienții hemofilici vârstnici au probleme diferite comparativ cu generațiile mai tinere; ei prezintă atropatii și dureri cronice mai severe,

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

din cauza tratamentului suboptimal şi rate mai mari de infecţii VHC şi/sau HIV.

Date precoce indică faptul că morbiditatea prin boală coronariană este mai mică la pacienţii hemofilici decât în populaţia masculină generală. Hipocoagulabilitatea subiacentă oferă probabil un efect protector împotriva formării trombilor, dar nu previne dezvoltarea aterogenezei. Asemănător populaţiei generale, aceşti pacienţi sunt expuşi factorilor de risc vascular, precum vârsta, obezitatea şi fumatul. Mai mult, lipsa activităţii fizice, hipertensiunea şi boala renală cronică sunt frecvent observate la pacienţii cu hemofilie. La pacienţii cu HIV pe terapie antiretroviralã combinată, poate exista o creştere suplimentară a riscului de boală cardiovasculară. Prin urmare, aceşti pacienţi trebuie avuţi în vedere pentru abordări preventive şi terapeutice pentru minimizarea riscului de boală cardiovasculară.

Terapia de substituţie în exces trebuie evitată şi este prudent să se perfuzeze lent concentratele de factor. Perfuzia continuă a factorului de coagulare este preferată dozării în bolus la pacienţii cu factori de risc cardiovasculari ce suportă proceduri invazive. Managementul unui eveniment ischemic acut şi al revascularizării coronariene trebuie să includă colaborarea cu medicii hematologi şi internişti. Asumarea precoce că hemofilia va proteja împotriva bolii vasculare ocluzive se poate schimba în cazul acestei populaţii vârstnice.

Cancerul reprezintă o cauză frecventă de mortalitate la pacienţii hemofilici în vârstă, ei prezentând risc pentru neoplazii legate de HIV şi VHC. Carcinomul hepatocelular (CHC) este cel mai prevalent cancer hepatic primar şi o cauză frecventă de deces la pacienţii HIV-negativi. Recomandările pentru screeningul cancerului pentru populaţia generală trebuie să fie aceleaşi pentru pacienţii cu hemofilie de aceeaşi vârstă. În rândul celor cu risc crescut de HCV, se recomandă o ecografie semianuală sau anuală şi dozarea α proteinei pentru CHC. Screeningul pentru neoplasm urogenital în prezenţa hematuriei sau hematocheziei poate fi amânat din cauza bolii hemoragice subiacente, prevenind astfel intervenţia precoce. Interacţiunea multidisciplinară trebuie să faciliteze încercările de a asigura prevenirea optimă a cancerului şi recomandările terapeutice pentru pacienţii cu hemofilie.

Managementul purtătorilor de hemofilie

De obicei, se consideră că purtătorii de hemofilie cu nivelurile factorilor de aproximativ 50% din normal nu prezintă risc de sângerare. Totuşi, a fost raportat un interval larg de valori (22-116%), din cauza inactivării aleatorii a cromozomilor X (*lionizare*). Prin urmare, este important să se măsoare nivelul factorului purtătorilor, pentru a-i recunoaşte pe cei cu risc de sângerare şi pentru a optimiza managementul preoperator şi postoperator. În timpul sarcinii, nivelurile FVIII şi FIX cresc gradual până la naştere. Nivelul FVIII creşte de aproximativ două-patru ori comparativ cu femeile neînsărcinate, în timp ce creşterea FIX este mai puţin pronunţată. După naştere, există o scădere rapidă a creşterii induse de sarcină a nivelului factorului de coagulare maternal. Acesta reprezintă un risc iminent de sângerare ce poate fi prevenit prin perfuzia concentratului de factor la niveluri de 50-70%, timp de 3 zile, în caz de naştere vaginală, şi până la 5 zile pentru cezariană. În cazurile uşoare, este recomandată utilizarea DDAVP şi/sau a medicamentelor antifibrinolitice.

DEFICITUL DE FACTOR XI

Factorul XI este un zimogen al unei proteaze serice active (FXIa) în calea intrinsecă a coagulării sangvine, care activează FIX (Fig. 39-1). Există două căi pentru formarea FXIa. În testul bazat pe TTPa, proteaza este rezultatul activării de către FXIIa în conjuncţie cu kininogen cu masă moleculară mare şi kalicreină. Datele *in vivo* sugerează că trombina este activatorul fiziologic al FXI. Generarea de trombină pe calea factor tisular/factor VIIa activează FXI pe suprafaţa trombocitelor, care contribuie la generarea suplimentară de trombină după ce cheagul s-a format şi astfel creşte rezistenţa la fibrinoliza prin inhibitor fibrinolitic activat de trombină (IFAT).

Deficitul de FXI este o tulburare hemoragică rară, ce apare în populaţia generală cu o frecvenţă de unu la un milion. Totuşi, boala prezintă prevalenţă crescută în rândul populaţiilor evreieşti aşkenazi şi irakiene, atingând o frecvenţă de 6% ca heterozigoţi şi 0,1-0,3% ca homozigoţi. Au fost raportate peste 65 de mutaţii ale genei FXI, în timp ce în rândul populaţiilor evreieşti afectate sunt descoperite mai puţine mutaţii (2-3).

Nivelul activităţii normale de coagulare a factorului XI variază de la 70 la 150 U/dL. La pacienţii heterozigoţi cu deficit moderat, FXI variază de la 20 la 70 U/dL, în timp ce la pacienţii homozigoţi sau dublu heterozigoţi, nivelul FXI este < 1-20 U/dL. Pacienţii cu niveluri FXI <10% din normal au risc crescut de sângerare, dar fenotipul acestei boli nu se corelează întotdeauna cu activitatea de coagulare reziduală a FXI. Istoricul familial este orientativ pentru riscul de sângerare la persoana în cauză. Clinic, prezenţa hemoragiilor cutaneomucoase, precum hematoame, sângerări gingivale, epistaxis, hematurie şi menoragie, sunt frecvente, în special după traumatisme. Acest fenotip hemoragic sugerează că ţesuturile cu activitate fibrinolitică bogată sunt mult mai susceptibile la deficitul de FXI. Sângerarea postoperatorie este obişnuită, dar nu prezentă întotdeauna, nici chiar în rândul pacienţilor cu nivel de FXI foarte scăzut.

Substituţia FXI este indicată la pacienţii cu boală severă care necesită efectuarea unei proceduri chirurgicale. Un istoric negativ al complicaţiilor hemoragice ce urmează procedurilor invazive nu exclude posibilitatea unui risc crescut de hemoragie.

TRATAMENT **Deficitul de factor XI**

Tratamentul deficitului de FXI se bazează pe perfuzia de PPC în doze de 15-20 mL/kg pentru a menține niveluri care variază de la 10 la 20%. Deoarece FXI are un timp de înjumătățire de 40-70 de ore, terapia de substituție poate fi administrată în zile alternative. Folosirea medicamentelor antifibrinolitice este benefică pentru controlul sângerărilor, cu excepția hematuriei sau hemoragiilor vezicale. Dezvoltarea unui inhibitor al FXI a fost observată la 10% din pacienții cu deficit sever de FXI care au primit terapie de substituție. De obicei, pacienții cu deficit sever de FXI ce dezvoltă inhibitori nu sângerează spontan. Totuși, sângerările după o procedură chirurgicală sau un traumatism pot fi severe. La acești pacienți, PPC și concentratele de FXI trebuie evitate. Utilizarea CCP/CPPa sau a FVII activat recombinat au fost eficiente.

TULBURĂRI HEMORAGICE RARE

În mod colectiv, tulburările ereditare ce rezultă din deficitele factorilor de coagulare, alții decât FVIII, FIX și FXI (Tabelul 39-1), reprezintă un grup de boli hemoragice rare. Simptomele sângerării la acești pacienți variază de la asimptomatice (disfibrinogemia sau deficitul de FVII) la potențial letale (deficitul de FX sau FXIII). Nu există manifestare clinică patognomonică ce sugerează o boală specifică, dar per total, prin contrast cu hemofilia, hemartroza este un eveniment rar, iar sângerările în tracturile mucoase sau după pensarea cordonului ombilical sunt obișnuite. Indivizii heterozigoți cu deficite de coagulare plasmatică sunt deseori asimptomatici. Evaluările de laborator pentru factori deficitari specifici care urmează screeningului cu teste generale de coagulare (Tabelul 39-1) vor defini diagnosticul.

Terapia de substituție folosind FFP sau concentrate de complex de protrombină (conținând protrombină, FVII, FIX și FX) oferă hemostază adecvată ca răspuns la sângerări sau ca profilaxie. Folosirea CCP trebuie atent monitorizată și evitată la pacienții cu boală hepatică subiacentă sau la cei cu risc crescut de tromboză, din cauza riscului de coagulopatie intravasculară diseminată.

DEFICITELE DE COAGULARE MULTIPLE FAMILIALE

Există mai multe tulburări hemoragice caracterizate prin deficitul ereditar a mai mult de un factor plasmatic de coagulare. Până în prezent, au fost caracterizate defectele genetice a două-trei boli și ele oferă noi perspective în reglarea hemostazei de către proteinele care codifică gene în afara coagulării sangvine.

Deficitul combinat de FV și FVIII

Pacienții cu deficit combinat de FV și FVIII prezintă 5% din activitatea de coagulare reziduală a fiecărui factor. Interesant, fenotipul bolii este tendința de sângerare ușoară, deseori consecutivă unui traumatism. A fost identificată mutația subiacentă a genei reticulului endoplasmic/compartimentului intermediar Golgi (ERGIC-54), o proteină care leagă manoza localizată în aparatul Golgi, care funcționează ca șaperon pentru FV și FVIII. În alte familii, a fost definită mutația genei deficitului de factori multipli ai coagulării 2 (MCFD2); aceste gene codifică o proteină care formează un compelx dependent de Ca^{2+} cu ERGIC-53 și oferă activitate de cofactor în mobilizarea intracelulară pentru FV și FVIII.

Deficitele multiple de factori de coagulare dependenți de vitamina K

Două enzime implicate în metabolismul vitaminei K au fost asociate cu deficitul combinat al tuturor proteinelor dependente de vitamina K, inclusiv proteinele procoagulante protrombina, FVII, IX și X și proteinele anticoagulante C și S. Vitamina K este liposolubilă și cofactor pentru carboxilarea carbonului gamma al resturilor de acid glutamic din factorii dependenți de vitamina K, un pas critic pentru legarea calciului și fosfolipidelor de aceste proteine (**Fig. 39-2**). Enzimele γ-glutamilcarboxilaza și epoxid-reductaza sunt critice pentru metabolismul și regenerarea vitaminei K. Mutațiile acestor gene codifică gamma-carboxilaza (GGCX) sau complexul 1 al epoxid-reductazei vitaminei K (C1VKER) determină enzime anormale și, astfel, factori dependenți de vitamina K cu activitate redusă, ce variază de la 1 la 30% din normal. Fenotipul bolii este caracterizat prin episoade de sângerare ușoare până la severe, prezente de la naștere. Anumiți pacienți răspund la doze mari de vitamina K. Pentru sângerarea severă, poate

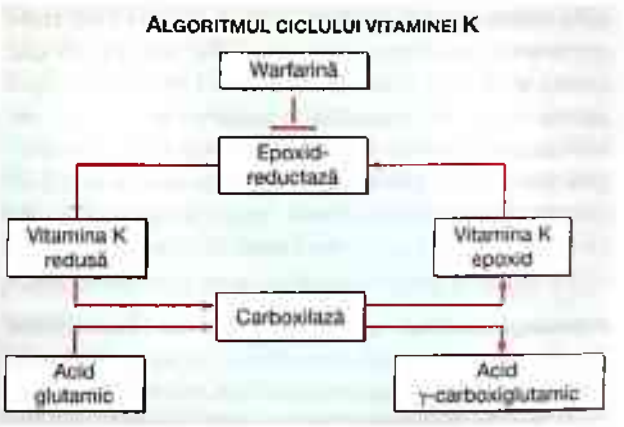


FIGURA 39-2
Ciclul vitaminei K. Vitamina K este un cofactor pentru formarea reziduurilor acidului γ-carboxiglutamic ale proteinelor coagulării. γ-glutamilcarboxilaza dependentă de vitamina K, enzima care catalizează epoxid-reductaza vitaminei K, regenerează vitamina K redusă. Warfarina blochează acțiunea reductazei și inhibă competitiv efectele vitaminei K.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

fi necesară terapia de substituție cu FFP sau CPP, pentru obținerea controlului hemostatic complet.

COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

Coagularea intravasculară diseminată (CID) este un sindrom clinicopatologic caracterizat prin formarea extinsă a fibrinei intravasculare ca răspuns la activitatea excesivă a protezei sangvine ce depășește mecanismele naturale anticoagulante. Există diverse patologii subiacente asociate cu CID (**Tabelul 39-2**).

Cele mai frecvente cauze sunt sepsisul bacterian, afecțiunile maligne, precum tumorile solide sau leucemia acută promielocitară, și cauzele obstetricale. CID este diagnosticată la aproape jumătate din femeile însărcinate cu *abruptio placentae* sau embolie cu lichid amniotic. Și traumatismele, în special cerebrale, pot determina CID. Expunerea sângelui la fosfolipidele din țesuturile afectate, hemoliza și deteriorarea endotelială sunt factori care contribuie la dezvoltarea CID în aceste cazuri. Purpura fulminantă este o formă severă de CID, ce rezultă din tromboza unei zone extinse a tegumentului; afectează predominant copiii mici, după o infecție virală sau bacteriană, în special cei cu hipercoagulabilitate ereditară sau dobândită din cauza deficitului componentelor căii proteinei C. Nou-născuții homozigoți pentru deficitul proteinei C prezintă, de asemenea, risc crescut de purpură fulminantă, cu sau fără tromboza vaselor mari.

TABELUL 39-2

CAUZE CLINICE FRECVENTE DE COAGULARE INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

Sepsis • Bacteriene: stafilococi, streptococi, pneumococi, meningococi, bacili Gram negativi • Virale • Micotice • Parazitare • Rickettsiene	**Tulburări imunologice** • Reacție hemolitică acută de transfuzie • Rejecție de organ sau țesut transplantat • Boală grefă-contra-gazdă
Traumatisme și leziuni tisulare • Leziuni cerebrale (împușcătură) • Arsuri extinse • Embolie grăsoasă • Rabdomioliză	**Medicamente** • Agenți fibrinolitici • Aprotinină • Warfarină (în special la nou-născuții cu deficit de proteină C) • Concentrate de complex de protrombină • Droguri recreative (amfetamine)
Tulburări vasculare • Hemangioame gigante (sindrom Kasabach-Merritt) • Anevrismele vaselor mari (de ex., de aortă)	**Inoculare de venin** • Șarpe • Insecte
Complicații obstetricale • Abruptio placentae • Embolie cu lichid amniotic • Sindrom de făt mort • Avort septic	**Boli hepatice** • Insuficiență hepatică fulminantă • Ciroză • Steatoză hepatică sau sarcină
Cancer • Adenocarcinom (prostată, pancreas etc.) • Neoplazii hematologice (leucemie acută promielocitară)	**Diverse** • Șoc • Sindrom de detresă respiratorie • Transfuzie masivă

Mecanismul central al CID este generarea necontrolată de trombină prin expunerea sângelui la niveluri patologice de factor tisular (Fig. 39-3). Supresia simultană a mecanismelor anticoagulante fiziologice și fibrinoliza anormală accelerează ulterior procesul. Împreună, aceste anomalii contribuie la depunerea sistemică a fibrinei în vasele de dimensiuni mici și medii. Durata și intensitatea depozitării fibrinei poate compromite aprovizionarea cu sânge a multor organe, în special plămâni, rinichi, ficat și creier, cu insuficiența de organ consecutivă. Activarea susținută a coagulării determină consumul factorilor de coagulare și a trombocitelor, care conduce la sângerare sistemică. Aceasta este mai departe agravată de hiperfibrinoliza secundară. Studii pe animale demonstrează că sistemul fibrinolitic este, într-adevăr, supresat în timpul activității maximale a coagulării. Interesant, la pacienții cu leucemie promielocitară acută, apare de obicei o stare hiperfibrinolitică severă, în afară de activarea coagulării. Eliberarea mai multor citokine proinflamatorii, cum ar fi interleukina-6 și factorul de necroză tumorală α, joacă roluri centrale în medierea defectelor de coagulare în CID și a simptomelor asociate sindromului de răspuns inflamator sistemic (SIRS).

Manifestările clinice ale CID sunt corelate cu magnitudinea dezechilibrului hemostazei, cu boala subiacentă sau cu ambele. Cele mai comune manifestări sunt sângerările, care variază de la scurgeri la locul de puncție venoasă, peteșii și echimoze, la hemoragii severe în tractul gastrointestinal, plămâni sau SNC. În CID cronică, simptomele sângerării sunt discrete și limitate la tegument sau mucoase. Hipercoagulabilitatea CID se manifestă ca ocluzie a vaselor microcirculației și determină insuficiență de organ. Pot apărea și tromboza vaselor mari și embolie cerebrală. Complicațiile hemodinamice și șocul sunt frecvente printre pacienții cu CID acută. Mortalitatea variază de la 30% până la > 80%, în funcție de boala subiacentă, severitatea CID și vârsta pacientului.

Diagnosticul CID semnificativ din punct de vedere clinic se bazează pe prezența anomaliilor de coagulare clinice și/sau de laborator ori a trombocitopeniei. Diagnosticul de laborator al CID trebuie să grăbească căutarea bolii subiacente, dacă aceasta nu este deja aparentă. Nu există un singur test care să stabilească diagnosticul de CID. Investigațiile de laborator trebuie să includă testele de coagulare (TTPa,

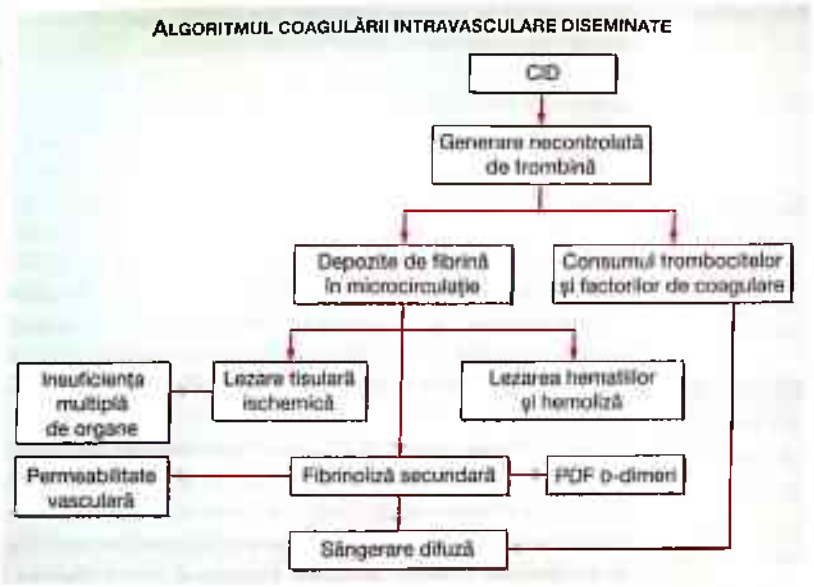


FIGURA 39-3
Fiziopatologia coagulării intravasculare diseminate (CID). Interacțiunile dintre coagulare și căile fibrinolitice determină sângerare și tromboze în microcirculație la pacienții cu CID.

TP, timpul de trombină [TT] și markerii produșilor de degradare a fibrinei [PDF]), pe lângă numărul de trombocite și hematii și analiza frotiului sangvin. Aceste teste trebuie repetate la un interval de 6-8 ore, deoarece o anomalie inițială ușoară se poate modifica dramatic la pacienții cu CID severă.

Manifestările frecvente includ: prelungirea TP și/sau a TTPa; numărul trombocitelor ≤ 100 000/μL^3 sau o scădere rapidă a lor; prezența schizocitelor (hematii fragmentate) pe frotiul sangvin; nivel crescut de PDF. Cel mai sensibil test pentru CID este nivelul PDF. Testul D-dimeri este mai specific pentru detectarea produșilor de degradare a fibrinei – dar nu și a fibrinogenului – și indică faptul că rețeaua de fibrină a fost digerată de plasmină. Deoarece fibrinogenul are un timp de înjumătățire prelungit, nivelurile plasmatice scad acut doar în cazurile severe de CID. CID de grad mare este asociată și cu niveluri de antitrombină III sau ale activității plasminogenului <60% din normal.

CID cronică

CID compensată, de grad mic, poate apărea în situații clinice precum hemangiomul gigant, carcinomul metastatic sau sindromul de făt mort. Nivelurile plasmatice de PDF sau D-dimeri sunt crescute. Valorile TTPa, TP și ale fibrinogenului sunt în intervalul normal sau mai mari. Trombocitopenia ușoară sau numărul normal de trombocite sunt, de asemenea, manifestări comune. Fragmentarea hematiilor este de obicei detectabilă, dar într-un grad mai mic decât în CID acută.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial între CID și bolile hepatice severe este provocator și necesită dozări seriate ale parametrilor de laborator ai CID. Pacienții cu boală hepatică severă sunt la risc de sângerare și prezintă trombocitopenie (din cauza sechestrării plachetelor, hipertensiunii portale sau hipersplenismului), scăderea sintezei factorilor de coagulare și a anticoagulanților naturali și niveluri crescute de PDF din cauza clearance-ului hepatic redus. Totuși, prin contrast cu CID, acești parametri de laborator ai bolii hepatice nu se modifică rapid. Alte manifestări diferențiale importante includ prezența hipertensiunii portale sau a altor dovezi clinice sau de laborator ale bolii hepatice subiacente.

Tulburările microangiopatice, cum ar fi purpura trombotică trombocitopenică, prezintă un debut clinic acut al bolii, acompaniat de trombocitopenie, fragmentarea hematiilor și insuficiența multiplă de organe. Totuși, nu există consumul factorilor de coagulare sau hiperfibrinoliză.

TRATAMENT **Coagularea intravasculară diseminată**

Morbiditatea și mortalitatea asociate CID sunt în primul rând corelate mai degrabă cu boala subiacentă decât cu complicațiile CID. Prin urmare, controlul sau eliminarea cauzei subiacente trebuie să fie principala preocupare. Pacienții cu CID severă necesită controlul parametrilor hemodinamici, suport respirator și uneori proceduri chirurgicale invazive. Încercările de a trata CID fără tratament adjuvant al bolii cauzante sunt supuse eșecului.

MANAGEMENTUL SIMPTOMELOR HEMORAGICE Controlul sângerării la pacienții CID cu trombocitopenie marcantă (numărul trombocitelor < 10 000–20 000/μL^3) și niveluri scăzute de factori de coagulare vor necesita terapie de substituție. TP (>1,5 ori decât normalul) oferă un indicator bun al severității consumului factorilor de coagulare. Este indicată substituția

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

cu PPC (1 unitate de PPC crește cei mai mulți factori de coagulare cu 3% la un adult fără CID). Nivelurile scăzute de fibrinogen (<100 mg/dL) sau hiperfibrinoliza rapidă vor necesita perfuzie cu crioprecipitat (fracție plasmatică îmbogățită cu fibrinogen, FVIII și FvW). Înlocuirea a 10 U de crioprecipitat pentru fiecare 2-3 U de PPC este suficientă pentru corectarea hemostazei. Schema de transfuzie trebuie ajustată în funcție de evoluția clinică și cea de laborator a pacientului. Concentratele trombocitare în doză de 1-2 U/10 kgc sunt suficiente pentru cei mai mulți pacienți cu CID fără trombocitopenie severă.

Concentratele de factori de coagulare nu sunt recomandate pentru controlul sângerărilor în CID, din cauza eficacității limitate permise de înlocuirea unui singur factor (concentrate de FVIII sau FIX) și a riscului crescut de produși care conțin urme de CPP care agravează mai departe boala.

SUBSTITUȚIA INHIBITORILOR COAGULĂRII SAU FIBRINOLIZEI În tratamentul CID, au fost încercate medicamentele care controlează coagularea, precum heparina, concentratele ATIII sau medicamentele antifibrinolitice. Dozele mici de heparină în perfuzie continuă (5 –10 U/kg pe oră) pot fi eficiente la pacienții cu CID de grad mic asociată cu tumoră solidă, leucemie promielocitară acută sau în cazurile de tromboză recunoscută. Heparina este, de asemenea, indicată pentru tratamentul purpurei fulminante, în cursul rezecției chirurgicale a hemangioamelor gigante și în timpul îndepărtării unui fetus decedat. În CID acută, folosirea heparinei pare să agraveze sângerarea. Până în prezent, utilizarea heparinei la pacienții cu CID severă nu a dovedit beneficii privind supraviețuirea.

Utilizarea medicamentelor antifibrinolitice, AEAC sau a acidului tranexamic pentru prevenirea degradării fibrinei de către plasmină poate produce episoade de sângerare la pacienții cu CID și hiperfibrinoliză confirmată. Totuși, aceste medicamente pot crește riscul trombozei și este indicată folosirea concomitentă a heparinei. Pacienții cu leucemie promielocitară acută sau cei cu CID cronică asociată cu hemangioame gigante sunt printre puținii care pot beneficia de această terapie.

Folosirea concentratelor de proteină C pentru tratarea purpurei fulminante asociate cu deficit dobândit de proteină C sau meningococemie s-a dovedit eficace. Rezultatele substituției ATIII în studiile de fază inițială sunt promițătoare, dar necesită studii ulterioare.

DEFICITUL DE VITAMINA K

Proteinele dependente de vitamina K sunt un grup heterogen, incluzând proteinele factorilor de coagulare și, de asemenea, proteinele din oase, plămâni, rinichi și placentă. Vitamina K mediază modificarea posttranslațională a reziduurilor de glutamat la γ-carboxiglutamat, un pas important pentru activitatea proteinelor dependente de vitamina K pentru legarea de calciu și asamblarea adecvată la membranele fosfolipidice (Fig. 39-2). Deficitul ereditar al activității funcționale a enzimelor implicate în metabolismul vitaminei K, în special GGCX sau VKORC1 (vezi anterior), determină tulburări hemoragice. Cantitatea de vitamina K din dietă este deseori limitatoare pentru reacția de carboxilare; astfel, reciclarea vitaminei K este esențială pentru menținerea nivelurilor normale de proteine dependente de această vitamină. La adulți, doar aportul dietetic scăzut este rareori un motiv al deficitului sever de vitamina K, dar poate deveni frecvent în asociere cu utilizarea antibioticelor cu spectru larg. Afecțiunile sau intervențiile chirurgicale care afectează capacitatea tractului intestinal de a absorbi vitamina K, fie prin alterări anatomice, fie prin modificarea conținutului lipidic al sărurilor biliare și sucurilor pancreatice în intestinul subțire proximal, pot determina reducerea semnificativă a nivelului vitaminei K. Bolile hepatice cronice, precum ciroza biliară primitivă, consumă de asemenea depozitele de vitamină K. Deficitul neonatal de vitamina K și boala hemoragică rezultantă a nou-născutului au fost eliminate aproape în totalitate prin administrarea uzuală a vitaminei K la toți nou-născuții. Prelungirea valorilor TP reprezintă cea mai comună și mai precoce manifestare la pacienții cu deficit de vitamina K, din cauza reducerii nivelurilor protrombinei, FVII, FIX și FX. FVII are cel mai mic timp de înjumătățire dintre toți factorii care pot prelungi TP înaintea modificării TTPa. Adminstrarea parenterală a vitaminei K în doză totală de 10 mg este suficientă pentru a restabili nivelurile normale de factor de coagulare în 8-10 ore. În prezența unei sângerări continue sau a necesității imediate de corecție înaintea unei proceduri invazive, este necesară substituția cu PPC sau CPP. Ultima trebuie evitată la pacienții cu boli hepatice subiacente severe, din cauza riscului crescut de tromboze. Inversarea terapiei anticoagulante excesive cu warfarină sau medicamente asemănătoare warfarinei poate fi obținută prin doze minime de vitamina K (1 mg oral sau prin injecție *i.v.*) la pacienții asimptomatici. Această strategie poate diminua riscul de sângerare în timpul anticoagulării terapeutice de întreținere pentru un status protrombotic subiacent.

La pacienții cu sângerări potențial letale, utilizarea factorului VIIa recombinat la cei nehemofilici cu terapie anticoagulantă s-a arătat eficientă în restaurarea rapidă a hemostazei, permițând intervenții chirurgicale de urgență. Totuși, pacienții cu boală vasculară subiacentă, traumatism vascular și alte comorbidități prezintă risc de complicații tromboembolice, care afectează atât sistemul arterial, cât și pe cel venos. Astfel, utilizarea factorului VIIa în aceste cazuri este limitată la doze mici doar într-un număr mic de injecții. Monitorizarea atentă a complicațiilor vasculare este puternic indicată.

TULBURĂRILE DE COAGULARE ASOCIATE CU INSUFICIENȚĂ HEPATICĂ

Ficatul are rolul central în hemostază, deoarece reprezintă locul sintezei și clearance-ului celor mai multe proteine procoagulante și anticoagulante naturale și a componentelor

esențiale ale sistemului fibrinolitic. Insuficiența hepatică este asociată cu un risc crescut de sângerare, din cauza sintezei deficitare de factori procoagulanți și a fibrinolizei accentuate. Trombocitopenia este obișnuită la pacienții cu boală hepatică și poate fi din cauza splenomegaliei congestive (hipersplenism) sau a scurtării duratei de viață mediate imun a trombocitelor (ciroză biliară primară). În plus, mai multe anomalii anatomice secundare bolii hepatice subiacente stimulează apariția hemoragiei (**Tabelul 39-3**). Disfibrinogenemia este o manifestare relativ comună la pacienții cu boală hepatică, din cauza afectării polimerizării fibrinei. Dezvoltarea CID concomitent cu boala hepatică cronică nu este neobișnuită și poate crește riscul de sângerare. Evaluarea de laborator este obligatorie pentru strategia terapeutică optimă, fie pentru controlul sângerării în desfășurare, fie pentru pregătirea pacienților cu boală hepatică pentru proceduri invazive. De obicei, acești pacienți prezintă TP, TTPa și TT prelungite, în funcție de gradul afectării hepatice, trombocitopeniei și PDF normali sau ușor crescuți. Nivelurile fibrinogenului sunt diminuate doar în hepatita fulminantă, ciroza decompensată sau boala hepatică avansată ori în prezența CID. Prezența TT prelungit și a nivelurilor normale ale fibrinogenului și PDF sugerează disfibrinogenemie. Nivelurile FVIII sunt deseori normale sau crescute la pacienții cu insuficiență hepatică, iar nivelurile scăzute sugerează suprapunerea CID. Deoarece FV este sintetizat doar în hepatocit și nu este dependent de vitamina K, nivelurile reduse de FV pot fi un indicator al insuficienței hepatocitare. Nivelurile normale de FV și nivelurile scăzute de FVII sugerează deficit de vitamina K. Nivelurile de vitamina K pot fi reduse la pacienții cu insuficiență hepatică din cauza depozitării compromise în bolile hepatocelulare, modificărilor acizilor biliari sau colestazei care poate diminua absorbția vitaminei K. Substituția vitaminei K poate fi de dorit (10 mg administrată lent prin injecție intravenoasă) pentru ameliorarea hemostazei.

Tratamentul cu PPC este cel mai eficient pentru corectarea hemostazei la pacienții cu insuficiență hepatică. Perfuzia de PPC (5-10 mL/kg; fiecare pungă conține 200 mL) este suficientă pentru asigurarea a 10-20% din nivelurile normale ale factorilor de coagulare, dar nu pentru a corecta TP sau TTPa. Chiar și dozele mari de PPC (20 mL/kg) nu corectează timpii de coagulare la toți pacienții. Monitorizarea simptomelor clinice și a timpilor de coagulare va determina dacă dozele repetate sunt necesare la 8-12 ore după prima perfuzie. Concentratele trombocitare sunt indicate când numărul trombocitelor este < 10 000-20 000/μL^3, pentru controlul unei sângerări în desfășurare sau chiar înaintea unei proceduri invazive, dacă numărul este < 50 000/μL^3. Crioprecipitatul este indicat doar când nivelurile fibrinogenului sunt sub 100 mg/mL; doza este de 6 pungi zilnic pentru un pacient de 70 de kg. Perfuzia concentratului de complex de protrombină la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie evitată din cauza riscului crescut de complicații trombotice. Siguranța utilizării medicamentelor antifibrinolitice pentru controlul sângerării la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost încă bine definită și trebuie evitată.

TABELUL 39-3

TULBURĂRILE DE COAGULARE ȘI HEMOSTAZĂ ÎN BOLILE HEPATICE

Sângerare
Hipertensiune portală
Varice esofagiene
Trombocitopenie
Splenomegalie
CID acută sau cronică
Sinteză scăzută a factorilor de coagulare
Insuficiență hepatocitară
Deficit de vitamina K
Fibrinoliză sistemică
CID
Disfibrinogenemie
Tromboză
Sinteză scăzută a inhibitorilor coagulării: proteina C, proteina S, antitrombină
Insuficiență hepatocitară
Deficit de vitamina K (proteina C, proteina S)
Eșecul eliminării proteinelor de coagulare activate (CID)
Disfibrinogenemie
Iatrogene: transfuzii cu concentrate de complex protrombinic
Agenți antifibrinolitici: AEAC, acid tranexamic

Abrevieri: CID, coagulare intravasculară diseminată; AEAC, acid ε-aminocaproic.

Bolile hepatice și tromboembolismul

Fenotipul clinic de sângerare al hemostazei la pacienții cu boală hepatică stabilă este deseori ușor sau chiar asimptomatic. Totuși, pe măsură ce boala progresează, echilibrul hemostatic este mai puțin stabil și mult mai ușor perturbat decât la indivizii sănătoși. Mai mult, echilibrul hemostatic este compromis de complicații comorbide, precum infecții și insuficiență renală (**Fig. 39-4**).

Pe baza complicațiilor sângerării clinice la pacienții cu ciroză și dovezi de laborator ale hipocoagulării, cum ar fi TP/TTPa prelungite, s-a presupus de multă vreme că acești pacienți sunt protejați împotriva bolii trombotice. Experiența clinică cumulativă a demonstrat, totuși, că ei prezintă risc de tromboze, în special cei cu boală hepatică avansată. Deși hipercoagulabilitatea ar putea explica apariția trombozei venoase, potrivit triadei Virchow, modificările hemodinamice și deteriorarea vascularizației pot fi, de asemenea, un factor care contribuie, iar ambele procese pot apărea potențial la pacienții cu afecțiune hepatică. Tromboza legată de ficat, în special tromboza venelor portă și mezenterică, sunt obișnuite la pacienții cu ciroză avansată. Modificările hemodinamice, precum scăderea fluxului portal și dovada că trombofilia ereditară poate spori riscul de tromboză a venei porte la pacienții cu ciroză, sugerează că hipercoagulabilitatea poate juca, de asemenea, un rol. Pacienții cu boală hepatică dezvoltă tromboze

Scanned with OKEN Scanner

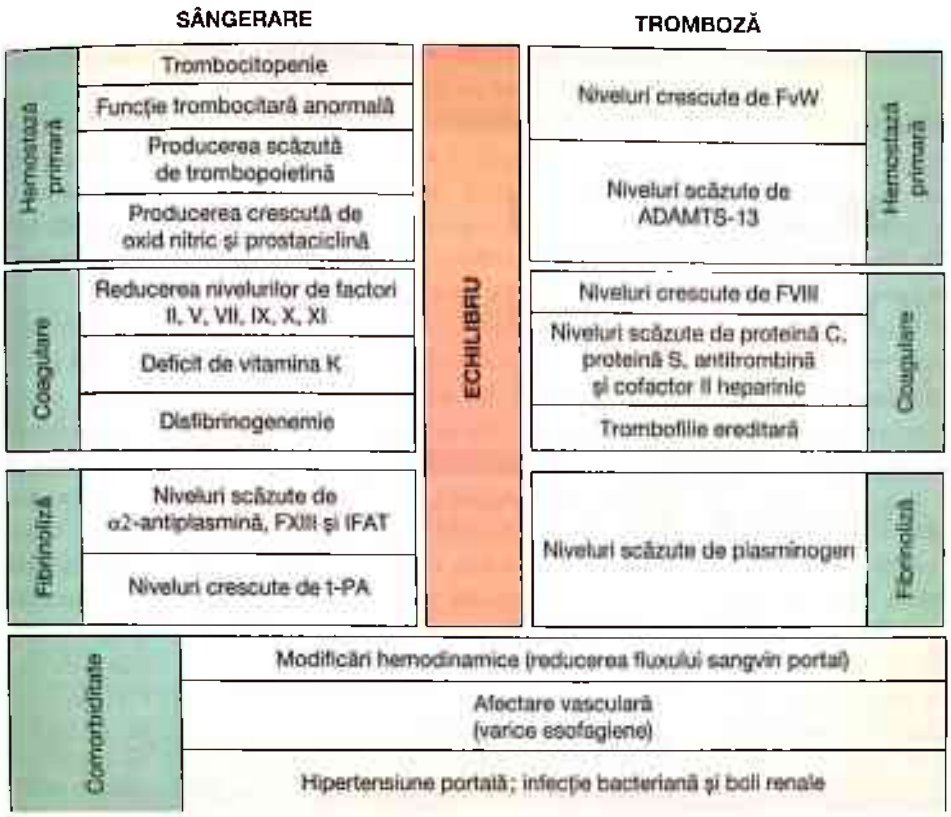


FIGURA 39-4
Echilibrul hemostazei în bolile hepatice. IFAT, inhibitor fibrinolitic activat de trombină, tPA, activatorul plasminogenului tisular, FvW, factorul von Willebrand.

venoase profunde și embolie pulmonară cu frecvență apreciabilă (variind de la 0,5% la 1,9%). Implicarea acestor constatări este relevantă pentru excluderea eronată a trombozei la pacienții cu boală hepatică avansată, chiar și în prezența prelungirii timpilor de coagulare obișnuiți, și se recomandă precauție privind supracorecția acestor anomalii de laborator.

INHIBITORII DOBÂNDIȚI AI FACTORILOR DE COAGULARE

Un inhibitor dobândit este o boală mediată imun caracterizată de prezența unui autoanticorp împotriva unui anumit factor de coagulare. FVIII este cea mai obișnuită țintă a formării anticorpilor, dar inhibitorii protrombinei, ai FV, FIX, FX sau FXI sunt, de asemenea, raportați. Boala apare predominant la adulții vârstnici (vârsta medie 60 de ani), dar ocazional la femeile însărcinate sau postpartum, fără antecedente de sângerare. La 50% din pacienții cu inhibitori, nu s-a identificat nicio boală subiacentă în momentul diagnosticului. În restul cazurilor, cauzele sunt boli autoimune, neoplazii (limfoame, cancer prostatic), boli dermatologice și sarcină. Episoadele de sângerare apar frecvent în țesuturile moi, tractul gastrointestinal sau urinar și tegument. Prin contrast cu hemofilia, hemartroza este rară la acești pacienți. Hemoragiile retroperitoneale și alte sângerări potențial letale pot apărea subit. Mortalitatea totală la pacienții netratați variază între 8 și 22%, iar cele mai multe decese apar în primele câteva săptămâni după prezentare. Diagnosticul se bazează pe TTPa prelungit, cu TP și TT normale. TTPa rămâne prelungit după mixarea de plasmă de testat cu o cantitate egală de plasmă normală, timp de 2 ore la 37°C. Testul Bethesda, care utilizează plasma cu deficit de FVIII, efectuat pentru detectarea inhibitorului în hemofilie, va confirma diagnosticul. Sângerarea majoră este tratată cu doze mari de FVIII uman sau porcin, CPP/CPPa sau FVIIa recombinat. Doze mari intravenoase de gamma-globulină și anticorpii monoclonali anti CD-20 au fost raportați ca eficienți la pacienții cu autoanticorpi anti-FVIII. Prin contrast cu hemofilia, inhibitorii la pacienții nehemofilici răspund uneori la prednison singur sau în asociere cu terapie citotoxică (de ex. ciclofosfamidă).

Trombina bovină și umană derivată din plasmă topică este utilizată în mod obișnuit în Statele Unite și în întreaga lume. Acești adezivi tisulari hemostatici eficienți sunt folosiți în timpul intervențiilor chirurgicale mari, cum ar fi pentru indicații cardiovasculare, toracice, neurologice, pelvine sau traumatice, precum și în cazul arsurilor extinse. Dezvoltarea formării anticorpilor contra xenoantigenului sau contaminanților săi (proteine de coagulare bovine) are potențialul de a indica reactivitate încrucișată cu factorii de coagulare umani, care le poate limita funcția și induce sângerare.

Trăsăturile clinice ale acestor anticorpi includ sângerarea, ca urmare a unui defect hemostatic primar, sau coagulopatii, uneori potențial letale. Diagnosticul clinic al acestor coagulopatii dobândite este deseori complicat de faptul că episoadele de sângerare pot fi detectabile în timpul sau imediat după o intervenție chirurgicală majoră, ceea ce ar presupune că sunt cauzate de procedura în sine.

Scanned with OKEN Scanner

Important, riscul acestei complicații este mai departe crescut prin expunerea repetată la preparate trombinice topice. Astfel, anamneza medicală atentă a intervențiilor chirurgicale anterioare, desfășurate chiar cu decenii în urmă, este importantă pentru evaluarea riscului.

Anomaliile de laborator sunt reflectate de combinația prelungirii TTPa și TP, care deseori nu se ameliorează prin transfuzii de PPC și vitamina K. Testele de laborator anormale nu pot fi corectate prin amestecarea de cantități egale de plasmă de testat și plasmă normală, ceea ce denotă prezența anticorpilor inhibitori. Diagnosticul unui anticorp specific este obținut prin determinarea activității reziduale a FV uman sau a altor factori de coagulare umani suspectați. Nu există teste specifice disponibile în comerț pentru coagulopatia trombinică bovină.

Nu există recomandări de ghiduri stabilite. Transfuziile de trombocite au fost utilizate ca sursă pentru înlocuirea FV la pacienții cu inhibitori ai FV. Injecțiile frecvente cu PPC și suplimentarea cu vitamina K pot funcționa mai degrabă drept coadjuvant decât ca tratament eficient al coagulopatiei în sine. Experiența cu FVIIa recombinat este limitată, iar rezultatele au fost în general slabe. Tratamentele specifice pentru eradicarea anticorpilor bazate pe imunosupresia cu steroizi, imunoglobulină intravenoasă sau plasmaferează seriată au fost sporadic raportate. Pacienții trebuie sfătuiți să evite orice adeziv tisular trombinic topic în viitor.

Recent, au fost aprobate de FDA noile preparate de trombină derivată din plasmă și umană recombinată pentru hemostază topică. Acestea au demonstrat eficiență hemostatică, cu reducerea imunogenității, comparativ cu prima generație de produse de trombină bovină.

Prezența anticoagulantului lupic poate fi asociată cu boală trombotică venoasă sau arterială. Totuși, sângerarea a fost raportată și în caz de anticoagulant lupic; apare din cauza prezenței anticorpilor la protrombină, care determină hipoprotrombinemie. Ambele tulburări prezintă TTP prelungit, care nu se corectează la amestecare. Pentru diferențierea inhibitorilor dobândiți de anticoagulant lupic, rețineți că testul veninului diluat al viperei Russell și testul fosfolipidelor de fază hexagonală vor fi negative la pacienții cu inhibitori dobândiți și pozitive la cei cu anticoagulanți lupici. Mai mult, anticoagulantul lupic interferează cu activitatea de coagulare a mai multor factori (FVIII, FIX, FXII, FXI), în timp ce inhibitorii dobândiți sunt specifici unui singur factor.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 40

TRATAMENTUL ȘI PROFILAXIA INFECȚIILOR BACTERIENE

Gordon L. Archer ■ Ronald E. Polk

Dezvoltarea vaccinurilor și a medicamentelor care previn și tratează infecțiile bacteriene a fost una dintre contribuțiile majore ale secolului XX la longevitatea și calitatea vieții oamenilor. Agenții antibacterieni sunt printre cele mai prescrise medicamente la nivel global. Utilizate corespunzător, acestea salvează vieți. În orice caz, folosirea lor nediscriminatorie crește costurile îngrijirilor medicale, determină o multitudine de efecte secundare și interacțiuni medicamentoase, cauzează apariția rezistenței bacteriene, făcând inutile medicamente anterior valoroase. Folosirea rațională a agenților bacterieni depinde de înțelegerea (1) a mecanismului de acțiune, a spectrului de activitate, a farmacocineticii, farmacodinamicii, toxicității și interacțiunilor medicamentului, (2) a mecanismelor subiacente rezistenței bacteriene și (3) a strategiilor care pot fi folosite de specialiști pentru a limita rezistența. În plus, parametrii asociați fiecărui pacient, cum ar fi localizarea infecției, alte medicamente administrate, alergii, starea imună și excretorie, sunt deosebit de importante în luarea deciziilor terapeutice adecvate. Acest capitol oferă date specifice necesare în luarea deciziei privind alegerea informată a unui agent antibacterian.

MECANISMELE DE ACȚIUNE

La fel ca toate medicamentele antimicrobiene, agenții antibacterieni sunt direcționați împotriva unor ținte unice, absente în celulele mamiferelor. Scopul este de a limita toxicitatea față de gazdă și de a maximiza activitatea chimioterapeutică, afectând doar microbii invadatori. *Medicamentele bactericide* ucid bacteriile care sunt în spectrul lor de activitate; *medicamentele bacteriostatice* doar inhibă creșterea bacteriană. În timp ce activitatea bacteriostatică este adecvată pentru tratamentul celor mai multe infecții, activitatea bactericidă poate fi necesară în tratamentul pacienților cu sistem imun alterat (de ex. neutropenie), localizări ale infecției protejate (de ex. endocardită sau meningită) sau infecții specifice (de ex. bacteriemie complicată cu *Staphylococcus aureus*). Mecanismele de acțiune ale agenților antibacterieni discutați în această secțiune sunt rezumate în **Tabelul 40-1** și ilustrate în **Fig. 40-1.**

INHIBAREA SINTEZEI PERETELUI CELULAR

O diferență majoră între celulele bacteriene și cele mamifere este prezența la bacterii a unui perete rigid, exterior membranei celulare. Peretele protejează celulele bacteriene de ruptură osmotică, posibilă ca urmare a hiperosmolarității celulare marcate în mod obișnuit (până la 20 atm) față de mediul înconjurător al gazdei. Structura care conferă rigiditate peretelui celular și rezistență la liza osmotică, atât la bacteriile Gram-pozitive, cât și la cele Gram-negative, este peptidoglicanul, un exoschelet mare, legat covalent, care înconjoară bacteria. La bacteriile Gram- pozitive, peptidoglicanul este singura structură stratificată externă membranei celulare și este gros (20-80 nm); la bacteriile Gram-negative, există o membrană exterioară externă față de un strat foarte subțire de peptidoglican (1nm).

Agenții chimioterapeutici direcționați spre orice stadiu al sintezei, exportului, asamblării sau formării rețelei peptidoglicanului duc la inhibarea creșterii celulare bacteriene și, în cele mai multe cazuri, la moarte celulară. Peptidoglicanul este compus din (1) coloana a două glucide alternative, N- acetil-glucozamina și acidul N-acetil-muramic, (2) un lanț de 4 aminoacizi care se extind inferior de coloană (peptide stem) și (3) o punte peptidică ce leagă lanțurile peptidice. Peptidoglicanul este format prin adiția subunităților (un glucid și cei 5 aminoacizi atașați) care sunt asamblate în citoplasmă și transportate prin membrana citoplasmatică la suprafața celulară. Formarea rețelei consecutive este condusă de clivajul aminoacidului peptidei stem terminale.

Teoretic, toate antibioticele care inhibă sinteza peretelui celular bacterian sunt bactericide. Acest lucru se întâmplă

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 40-1

MECANISMELE DE ACȚIUNE ȘI REZISTENȚĂ ALE PRINCIPALELOR CLASE DE AGENȚI ANTIBACTERIENI

LITERA PT FIG. 40-1	AGENT ANTIBACTERIAN*	ȚINTA CELULARĂ PRINCIPALĂ	MECANISM DE ACȚIUNE	PRINCIPALELE MECANISME DE REZISTENȚĂ
A	β-lactami (peniciline, cefalosporine)	Peretele celular	Inhibă legarea de peretele celular	1. Inactivarea medicamentului (β-lactamază) 2. Insensibilizarea țintei (proteine de legare a penicilinei alterate) 3. Scăderea permeabilității (porine ale membranei externe a bacteriilor Gram-negative alterate) 4. Eflux activ
B	Vancomicină	Peretele celular	Interferează cu adiția noilor subunități ale peretelui celular (muramil pentapeptide)	Alterarea țintei (substituirea aminoacidului terminal al subunității de peptidoglican)
	Bacitracină	Peretele celular	Previne adiția subunităților peretelui celular prin inhibarea reciclării transportorului lipidic membranar	Nedefinite
C	Macrolide (eritromicină)	Sinteza proteică	Legarea la subunitatea ribozomală 50S	1. Alterarea țintei (metilare ribozomală și mutația 23S ARNr) 2. Eflux activ
	Lincozamide (clindamicină)	Sinteza proteică	Legarea la subunitatea ribozomală 50S Blocarea elongării lanțului peptidic	1. Alterarea țintei (metilare ribozomală) 2. Eflux activ
D	Cloramfenicol	Sinteza proteică	Legarea la subunitatea ribozomală 50S Blocarea atașării aminoacil ARNt	1. Inactivarea medicamentului (cloramfenicol acetiltransferază) 2. Eflux activ
E	Tetraciclină	Sinteza proteică	Legarea la subunitatea ribozomală 30S Blocarea legării aminoacil ARNt	1. Scade acumularea intracelulară a medicamentului (eflux activ) 2. Insensibilizarea țintei
F	Aminoglicozide (gentamicină)	Sinteza proteică	Legarea la subunitatea ribozomală 30S Inhibarea translocării peptidil ARNt	1. Inactivarea medicamentului (enzimă ce modifică aminoglicozidele) 2. Scăderea permeabilității membranei externe Gram-negative 3. Eflux activ 4. Metilare ribozomală
G	Mupirocină	Sinteza proteică	Inhibă izoleucin ARNt sintetaza	Mutația genei pentru proteina țintă sau achiziționarea unei noi gene pentru țintă insensibilă la medicament
H	Streptogramine (quinupristină/dalfopristină [Synercid])	Sinteza proteică	Legarea la subunitatea ribozomală 50S Blocarea elongării lanțului proteic	1. Alterarea țintei (metilare ribozomală: dalfopristină) 2. Eflux activ (quinupristină) 3. Inactivarea medicamentului (quinupristină și dalfopristină)
I	Linezolid	Sinteza proteică	Legarea la subunitatea ribozomală 50S Inhibarea inițierii sintezei proteice	Alterarea țintei (mutația 23 S ARNt)
J	Sulfonamide și trimetoprim	Metabolismul celular	Inhibă competitiv enzimele implicate în 2 pași ai biosintezei acidului folic	Producerea țintelor insensibile (dihidropteroat sintetază [sulfonamide] și dihidrofolat reductază [trimetoprim] care ocolesc blocajul metabolic

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

TABLE 40-1

MECANISMELE DE ACȚIUNE ȘI REZISTENȚĂ ALE PRINCIPALELOR CLASE DE AGENȚI ANTIBACTERIENI (*CONTINUARE*)

LITERA PT FIG. 40-1	AGENT ANTIBACTERIAN[a]	ȚINTA CELULARĂ PRINCIPALĂ	MECANISM DE ACȚIUNE	PRINCIPALELE MECANISME DE REZISTENȚĂ
K	Rifampicină	Sinteza acidului nucleic	Inhibă ARN polimeraza ADN-dependentă	Insensibilizarea țintei (mutația genei polimerazei)
L	Metronidazol	Sinteza acidului nucleic	Generează intracelular intermediari reactivi cu viață scurtă care deteriorează ADN-ul prin sistemul transferului electronic	Nedefinită
M	Chinolone (ciprofloxacin)	Sinteza ADN	Inhibă activitatea ADN girazei (subunitatea A) și topoizomerazei IV	1. Insensibilizarea țintei (mutația genelor girazei) 2. Scăderea acumulării intracelulare de medicament (eflux activ)
	Novobiocină	Sinteza ADN	Inhibă activitatea ADN girazei (subunitatea B)	Nedefinit
N	Polimixine (polimixine B)	Membrana celulară	Întreruperea permeabilității membranare prin alterarea sarcinii	Nedefinit
	Gramicidină	Membrana celulară	Formează pori	Nedefinită
O	Daptomicină	Membrana celulară	Formează canale care întrerup potențialul de membrană	Alterarea sarcinii membranare

[a] Compușii din paranteze sunt principalii reprezentanți ai clasei.

deoarece determină în final moartea celulară prin liză osmotică. În orice caz, mare parte din pierderea integrității peretelui celular care urmează tratamentului cu agenți activi pe peretele celular se datorează enzimelor proprii remodelatoare ale peretelui celular bacterian (autolizine), care clivează legăturile peptidoglicanului în cursul normal al creșterii celulare. În prezența agenților antibacterieni care inhibă creșterea peretelui celular, autoliza continuă fără reparație normală a peretelui celular; apar slăbiciune și liză celulară finală. Agenții antibacterieni acționează prin inhibarea sintezei peretelui celular în mai multe moduri, descrise mai jos.

Bacitracina

Bacitracina, un antibiotic peptidic ciclic, inhibă conversia la forma sa activă a transportorului lipidic care deplasează subunitățile citoplasmatice hidrosolubile de peptidoglican prin membrana celulară, la exteriorul celulei.

Glicopeptidelele

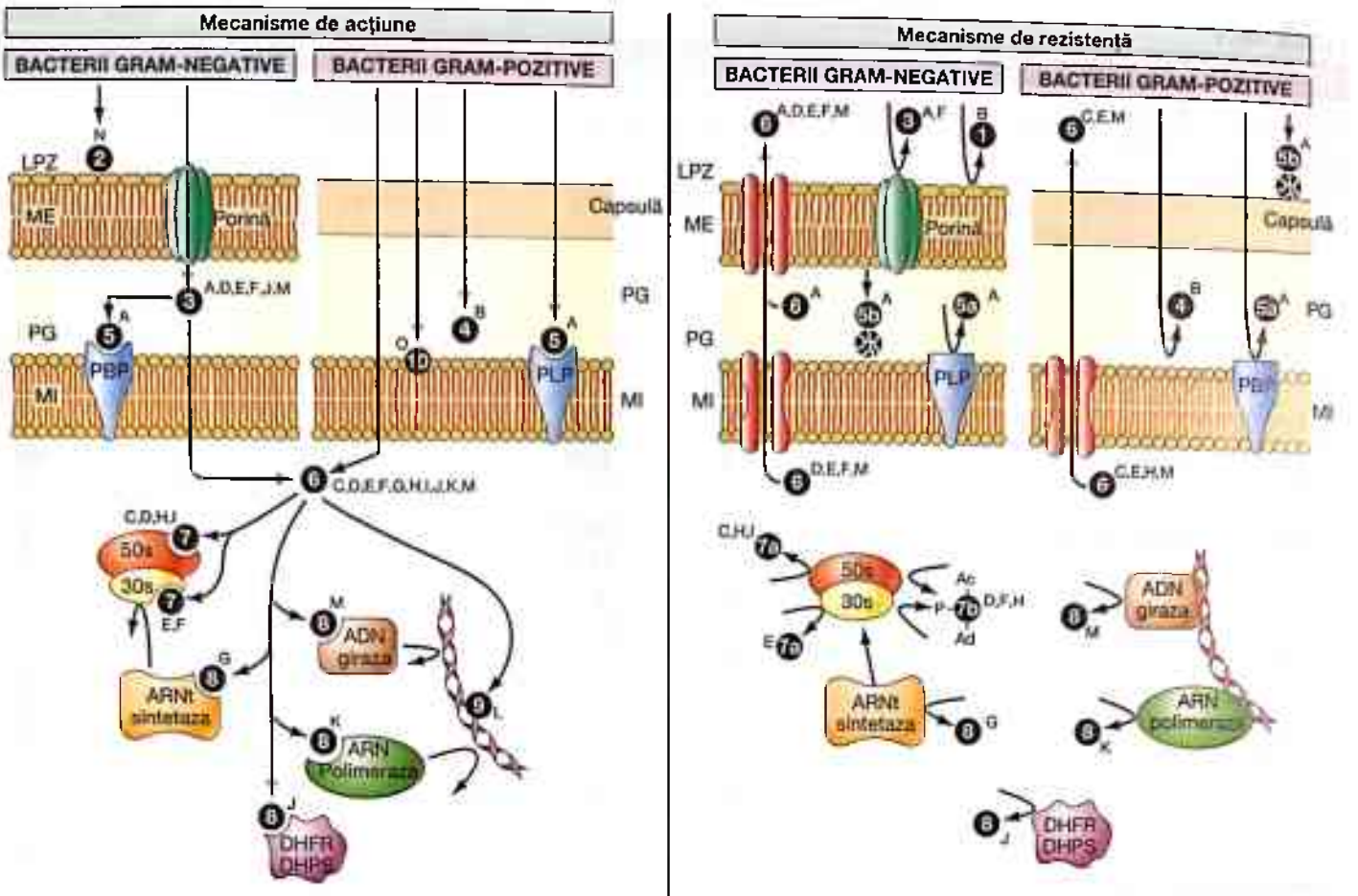
Glicopeptidele (vancomicină, teicoplanină și telavancină [lipoglicopeptid]) sunt antibiotice cu greutate moleculară mare, care leagă componenta terminală D-alanin-D-alanină de peptidul stem, în timp ce subunitățile sunt externe membranei celulare, dar încă legate de transportorul lipidic. Această legare inhibă din punct de vedere steric adiția subunităților la coloana peptidoglicanului.

Antibioticele β-lactamice

Antibioticele β-lactamice (peniciline, cefalosporine, carbapenemi și monobactami; **Tabelul 40-2**) sunt caracterizate de un inel β-lactamic cu 4 elemente și previn reacția de legare încrucișată, numită transpeptidare. Energia pentru atașarea unei punți încrucișate peptidice de la peptidele stem ale unei subunități peptidoglicanice la alta este derivată din clivajul unui reziduu terminal D-alanină al subunității peptidice stem. Puntea încrucișată dintre aminoacizi este apoi atașată la penultima D-alanină de enzimele transpeptidaze. Inelul β-lactamic al antibioticului formează o legătură acil covalentă ireversibilă cu enzima transpeptidază (probabil din cauza similarității sterice a antibioticului cu țința enzimei, D-alanin-D-alanina), prevenind reacția de legare încrucișată. Transpeptidazele și enzimele similare implicate în încrucișare sunt numite *proteine care leagă penicilina* (PLP), deoarece au locuri active care leagă antibioticele β-lactamice.

INHIBAREA SINTEZEI PROTEICE

Cei mai mulți agenți antibacterieni care inhibă sinteza proteică interacționează cu ribozomii bacterieni. Diferența dintre compoziția ribozomilor bacterieni și cei ai mamiferelor conferă selectivitate acestor compuși.



❷ Acțiunea detergentă asupra lipidelor din membrana externă a bacteriilor Gram ⊖.

❸ Penetrarea medicamentelor hidrofile prin canalele porine din membrana externă a bacteriilor Gram ⊖.

❹ Difuziune liberă prin anvelopa celulară a bacteriilor Gram ⊕ cu legarea de PG din peretele celular **sau**

❺ Legarea de PLP membrane celulare. Medicamentele se limitează la spațiul extern al membranei interne.

❻ Difuziunea sau transportul medicamentelor cu țintă intracelulară prin membrana internă.

❼ Legarea de ținta ribozomală pentru inhibarea sintezei proteice.

❽ Interacțiunea antibioticului cu proteina țintă ce conduce la anomalii metabolice (DHFR; DHPS), ale sintezei proteice (ARNt sintetaza) sau ale acidului nucleic (ADN giraza, ARN polimeraza).

❾ Interacțiunea directă a intermediarilor reactivi cu acidul nucleic.

❿ Inserția în membrana celulară, întreruperea potențialului de membrană.

❶ **Rezistență intrinsecă:** incapacitatea antibioticului de a penetra anvelopa bacteriilor Gram ⊖ (de ex. vancomicina).

❸ Canalele porine mutante **scad penetrarea** antimicrobiană.

❹ **Producerea țintei insensibile** prin dobândirea genei ce mediază producerea de peptidoglican alterat.

❺a **Producerea țintei PLP insensibile la β-lactami** prin mutația genei sau dobândirea unei noi gene.

❺b **Inactivarea** antibioticului β-lactamic de către β-lactamaze în periplasmă (Gram ⊖) sau mediul înconjurător (Gram ⊕).

❻ **Efluxul activ** al medicamentului din citoplasmă sau din periplasma bacteriilor Gram ⊖.

❼a Scăderea legării ribozomale din cauza **alterării locului țintă.**

❼b **Inactivarea** medicamentului prin modificare chimică, determinând scăderea interacțiunii ribozomale.

❽ Mutația genei țintă sau dobândirea unei noi gene care produce **proteină țintă insensibilă la medicament.**

FIGURA 40-1

Mecanismele de acțiune ale agenților antibacterieni și de rezistență la aceștia. Linia neagră urmărește căile interacțiunilor medicamentoase cu celulele bacteriene, de la intrare la locul țintă. Literele din fiecare figură indică agenți antibacterieni specifici sau clase de agenți, cum sunt prezentați în Tabelul 40-1. Numerele corespund mecanismelor listate sub fiecare panou. 50s și 30s, subunități ribozomale mari și mici; Ac, acetilare; Ad, adenilare; DHFR, dihidrofolat reductază, DHPS, dihidropteroat sintetază; MI membrană internă (citoplasmatică), LPZ, lipopolizaharide; ME, membrană externă; P, fosforilare; PLP, proteine care leagă penicilina; PG, peptidoglican.

Aminoglicozidele

Aminoglicozidele (gentamicina, kanamicina, tobramicina, streptomicina, neomicina și amikacina) sunt un grup de compuși înrudiți structural, care conțin trei glucide hexoze legate. Acestea exercită un efect bactericid prin legarea ireversibilă la subunitățile 30S ale ribozomului bacterian și prin inhibarea translocării peptididil-ARNt de la locul A la locul P. Absorbția aminoglicozidelor și penetrarea lor prin membrana celulară reprezintă un proces aerob, dependent de energie. Astfel, activitatea aminoglicozidelor este semnificativ redusă într-un mediu anaerob. *Spectinomicina*, un antibiotic aminociclitol, acționează de asemenea pe subunitatea

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 40-2

CLASIFICAREA ANTIBIOTICELOR β-LACTAMICE

CLASA	CALEA DE ADMINISTRARE	
	PARENTERAL	ORAL
Peniciline		
Sensibile la β-lactamază		
Spectru îngust	Penicilina G	Penicilina V
Active enteric	Ampicilină	Amoxicilină, ampicilină
Active enteric și anti-Pseudomonas	Ticarcilină, piperacilină	Nu există
Rezistente la β-lactamază		
Antistafilococice	Oxacilină, nafcilină	Cloxacilină, dicloxacilină
Combinate cu inhibitori de β-lactamază	Ticarcilină plus acid clavulanic, ampicilină plus sulbactam, piperacilină plus tazobactam	Amoxacilină plus acid clavulanic
Cefalosporine		
Prima generație	Cefazolin, cefapirin	Cefalexină, cefadroxil
Generația a doua		
Active pe *Haemophilus*	Cefuroxim, cefonicid, ceforanid	Cefaclor, cefuroxim axetil, ceftibuten, cefdinir, cefprozil, cefditoren, cefpodoxim[a]
Active pe *Bacteroides*	Cefoxitin, cefotetan	Nu există
Generația a treia		
Spectru extins	Ceftriaxonă, cefotaxim, ceftizoxim	Nu există
Spectru extins și anti-Pseudomonas	Ceftazidim, cefepim	Nu există
Spectru extins și anti-MRSA[b]	Ceftobiprol	Nu există
Carbapeneme	Imipenem/cilastatin, meropenem, ertapenem, doripenem	Nu există
Monobactami	Aztreonam	Nu există

[a] Anumite surse clasifică cefpodoxim ca un agent oral de generația a treia, datorită spectrului larg marginal.
[b] *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent.

ribozomală 30S, dar are un mecanism de acțiune diferit față de aminoglicozide și este mai degrabă bacteriostatic decât bactericid.

Macrolidele, cetolidele și lincozamidele

Antibioticele macrolide (eritromicina, claritromicina și azitromicina) constau într-un inel de lactonă mare, la care sunt atașate glucidele. *Antibioticele cetolide*, incluzând telitromicina, înlocuiesc glucidul cladinoză din inelul macrolactonic cu un grup cetonic. Aceste medicamente se leagă în mod specific de porțiunea 50S a ribozomului bacterian și inhibă elongarea lanțului proteic. Deși structural nu sunt înrudite cu macrolidele, *lincozamidele* (clindamicina și lincomicina) se leagă de un loc din porțiunea 50S a ribozomului aproape identic cu cel de legare pentru macrolide.

Streptograminele

Streptograminele (quinupristina [streptogramina B] și dalfopristina [streptogramina A]), furnizate ca o combinație în Synercid, sunt macrolactone peptidice care se leagă, de asemenea, de subunitatea ribozomală 50S și blochează sinteza proteică. Streptogramina B se leagă de un loc ribozomal asemănător celui de legare pentru macrolide și lincozamide, în timp ce streptogramina A se leagă de un loc ribozomal diferit, blocând ultima fază a sintezei proteice. Cele două streptogramine acționează sinergic pentru a ucide bacteriile, dacă tulpina este sensibilă la ambele componente.

Cloramfenicolul

Cloramfenicolul constă dintr-un singur inel aromatic și o catenă laterală scurtă. Acest antibiotic se leagă reversibil de porțiunea 50S a ribozomului bacterian la un loc apropiat, dar nu identic celui de legare pentru macrolide și lincozamide, inhibând formarea legăturii peptidice prin blocarea atașării aminoacidului terminal al aminoacil ARNt de ribozom.

Linezolidul

Linezolidul este singurul medicament disponibil comercial din clasa oxazolidinonelor. Se leagă de subunitatea 50S ribozomală și blochează inițierea sintezei proteice.

Tetraciclinele și glicilciclinele

Tetraciclinele (tetraciclina, doxiciclina și minociclina) și glicilciclinele (tigeciclina) constau în patru inele aromatice cu grupe substituente variate. Acestea interacționează

reversibil cu subunitatea ribozomală 30S bacteriană, blocând legarea aminoacil ARNt de complexul ARNm-ribozom. Acest mecanism este semnificativ diferit de cel al aminoglicozidelor, care se leagă, de asemenea, de subunitatea 30S.

Mupirocina

Mupirocina (acidul pseudomonic) inhibă izoleucin ARNt sintetaza prin competiția cu izoleucina bacteriană pentru locul de legare al enzimei și depleția depozitelor celulare de ARNt încărcat cu izoleucină.

INHIBAREA METABOLISMULUI BACTERIAN

Antimetaboliții reprezintă compuși sintetici care interferează cu sinteza bacteriană a acidului folic. Produșii căii de sinteză a acidului folic funcționează drept coenzime pentru reacțiile de transfer ale unei unități de carbon, esențiale pentru sinteza timidinei, a tuturor purinelor și a câtorva aminoacizi. Inhibarea sintezelor folatului conduce la încetarea creșterii celulare bacteriene și, în anumite cazuri, la moarte celulară bacteriană. Principalii antimetaboliți antibacterieni sunt sulfonamidele (sulfisoxazol, sulfadiazină și sulfmetoxazol) și trimetoprim.

Sulfonamidele

Sulfonamidele sunt analogii structurali ai acidului *p*-aminobenzoic (PABA), una din cele trei componente structurale ale acidului folic (celelalte două sunt pteridina și glutamatul). Primul pas în sinteza acidului folic este adiția PABA la pteridină, de către enzima acid dihidropteroic sintetaza. Sulfonamidele concurează cu PABA ca substrat pentru enzime. Efectul selectiv al sulfonamidelor este cauzat de faptul că bacteriile sintetizează acid folic, în timp ce celulele mamiferelor nu pot sintetiza cofactorul și necesită aport exogen. Totuși, activitatea sulfonamidelor poate fi semnificativ redusă prin prezența PABA în exces sau prin adiția exogenă a produșilor terminali ai reacțiilor de transfer al unui atom de carbon (ex. timidina și purina). Concentrații crescute ale ultimelor substanțe pot fi prezente în anumite infecții ca rezultat al distrucției tisulare și leucocitare, compromițând activitatea sulfonamidelor.

Trimetoprimul

Trimetoprimul este o diaminopirimidină, un analog structural al nucleului pteridinic al acidului folic. Este un inhibitor competitiv al dihidrofolat-reductazei; această enzimă este responsabilă de reducerea acidului dihidrofolic la acid tetrahidrofolic – componentul final esențial în calea sintezei acidului folic. Ca și sulfonamidele, activitatea trimetoprimului este compromisă în prezența timinei sau timidinei exogene.

INHIBAREA SINTEZEI SAU A ACTIVITĂȚII ACIDULUI NUCLEIC

Numeroși compuși antibacterieni au efecte diferite asupra acizilor nucleici.

Chinolonele

Chinolonele, incluzând acidul nalidixic și derivații săi fluorurați (ciprofloxacina, levofloxacina și moxifloxacina), sunt compuși sintetici ce inhibă activitatea subunității A a enzimei bacteriene ADN giraza, precum și topoizomeraza IV. ADN giraza și topoizomerazele sunt responsabile pentru supraspiralarea negativă a ADN-ului – o conformație esențială pentru replicarea ADN-ului în celula integră. Inhibarea activității ADN girazei și topoizomerazei IV este letală pentru celulele bacteriene. Antibioticul *novobiocina* interferează, de asemenea, cu activitatea ADN girazei, dar cu subunitatea B.

Rifampicina

Rifampicina, folosită inițial împotriva *Mycobacterium tuberculosis*, este, de asemenea, activă împotriva unei varietăți de alte bacterii. Rifampicina se leagă strâns de subunitatea B a ARN-polimerazei ADN-dependentă bacteriană, inhibând astfel transcripția ADN în ARN. ARN-polimeraza celulelor mamiferelor nu este sensibilă la acest compus.

Nitrofurantoina

Nitrofurantoina, un compus sintetic, provoacă alterarea ADN-ului. Nitrofuranii, compușii care conțin un singur inel cu cinci elemente, sunt reduși de o enzimă bacteriană la intermediari foarte reactivi, cu durată scurtă de viață, care se consideră că provoacă ruperea lanțului de ADN fie direct, fie indirect.

Metronidazolul

Metronidazolul, un imidazol sintetic, este activ doar împotriva bacteriilor anaerobe și protozoarelor. Reducerea grupului nitro al metronidazolului de către sistemul bacterian anaerob de transport al electronilor produce serii tranzitorii de intermediari reactivi, suspectați că determină lezarea ADN-ului.

ALTERAREA PERMEABILITĂȚII MEMBRANEI CELULARE

Polimixinele

Polimixinele (polimixina B și colistina [polimixa E]) sunt polipeptide ciclice, bazice. Se comportă ca niște compuși cationici, activi la suprafață, care întrerup permeabilitatea membranelor externă și citoplasmatică ale bacteriilor Gram-negative.

Gramicidina A

Gramicidina A este un polipeptid cu 15 aminoacizi care acționează ca un ionofor, formând pori sau canale în straturile duble lipidice.

Daptomicina

Inserarea daptomicinei, un antibiotic lipopeptidic bactericid, în membrana celulară a bacteriilor Gram-pozitive formează un canal care determină depolarizarea membranei prin efluxul ionilor intracelulari, conducând la moarte celulară.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

MECANISMELE REZISTENȚEI

Unele bacterii prezintă *rezistență intrinsecă* la anumite clase de agenți antibacterieni (ex. bacteriile anaerobe la aminoglicozide și bacteriile Gram-negative la vancomicină). În plus, bacteriile care sunt sensibile în mod obișnuit la agenții antibacterieni pot dobândi rezistență. *Rezistența dobândită* este limitarea principală a chimioterapiei antibacteriene eficiente. Rezistența se poate dezvolta prin mutația genelor rezidente sau prin dobândirea unora noi. Gene noi care mediază rezistența sunt de obicei diseminate de la o celulă la alta pe calea elementelor genetice mobile, precum plasmidele, transpozonii și bacteriofagii. Populațiile bacteriene rezistente înfloresc în zonele cu utilizare amplă a antimicrobienelor, unde se bucură de un avantaj selectiv asupra populațiilor sensibile.

Mecanismele principale folosite de bacterii pentru a rezista acțiunii agenților antimicrobieni sunt inactivarea compușilor, alterarea sau supraproducția țintei antibacteriene prin mutația genei proteice țintite, dobândirea unor noi gene care codifică o țintă insensibilă la medicament, scăderea permeabilității anvelopei celulare la agent, eșecul convertirii formei promedicament inactiv în derivații săi activi și efluxul activ al compușilor din periplasmă sau din interiorul celulei. Mecanismele specifice ale rezistenței bacteriene la agenții antibacterieni majori sunt subliniate mai jos, rezumate în Tabelul 40-1 și ilustrate în Fig. 40-1.

ANTIBIOTICELE β-LACTAMICE

Bacteriile dezvoltă rezistență la antibioticele β-lactamice printr-o varietate de mecanisme. Cel mai comun este distrugerea medicamentului de β-lactamaze. β-lactamazele bacteriilor Gram-negative sunt limitate la periplasmă, între membranele internă și externă, în timp ce bacteriile Gram-pozitive își secretă propriile β-lactamaze în mediul înconjurător. Aceste enzime au o afinitate mai crescută pentru antibiotic decât are antibioticul pentru ținta sa. Legarea conduce la hidroliza inelului β-lactamic. Genele care codifică β-lactamazele au fost descoperite atât în localizări cromozomiale, cât și extracromozomiale și deopotrivă în bacteriile Gram-pozitive și Gram-negative; aceste gene sunt deseori situate pe elemente genetice mobile. Multe antibiotice β- lactamice de „generație avansată", precum ceftriaxona și cefepima, sunt stabile în prezența β-lactamazelor mediate plasmidic și sunt active împotriva bacteriilor rezistente la antibioticele β-lactamice de generații anterioare. Totuși, β-lactamazele cu spectru extins (ESBL), dobândite pe elementele mobile genetice de bacteriile Gram-negative (ex. *Klebsilla pneumoniae* și *Escherichia coli)* sau prezente ca gene cromozomiale stabile la alte specii Gram-negative (ex. *Enterobacter* spp.), au specificitatea substratului crescută, hidrolizând teoretic toate penicilinele și cefalosporinele. Carbapenemele sunt în general rezistente la hidroliza ESBL și sunt medicamentele de elecție pentru tratamentul infecțiilor cauzate de Enterobacteriaceae producătoare de ESBL. Totuși, au apărut Enterobacteriaceae (în special, *K. pneumoniae)* care produc carbapenemaze și sunt rezistente teoretic la toate antibioticele β-lactamice. O strategie concepută pentru evitarea rezistenței mediate de β-lactamaze este combinarea agentului β-lactamic cu un inhibitor care se leagă puternic de enzima inactivată, prevenind atacul său asupra antibioticului. Din păcate, inhibitorii (ex. acidul clavulanic, sulbactamul și tazobactamul) nu leagă toate β-lactamazele cromozomiale (ex. cele ale *Enterobacter)* sau carbapenemazele și astfel nu pot fi dependenți de prevenirea inactivării antibioticelor β-lactamice de asemenea enzime. Nu a fost produs niciun antibiotic β-lactamic sau inhibitor care să poată rezista tuturor β-lactamazelor identificate.

Un mecanism secundar al rezistenței bacteriene la antibioticele β-lactamice este alterarea țintelor PLP, astfel încât PLP au o afinitate considerabil redusă pentru medicament. În timp ce această alterare poate apărea prin mutația genelor existente, dobândirea unor noi gene PLP (asemănător rezistenței stafilococice la meticilină) sau ale unor noi fragmente de gene PLP (asemănător rezistenței streptococice, gonococice sau meningococice la penicilină) este mult mai importantă.

Ultimul mecanism al rezistenței este reprezentat de cuplarea, la bacteriile Gram-negative, a reducerii permeabilității membranei externe cu efluxul rapid al antibioticului din periplasmă la exteriorul celulei. Mutațiile genelor care codează canalele proteice ale membranei externe numite *porine* scad intrarea antibioticelor β-lactamice în celulă, în timp ce proteinele suplimentare formează canale care pompează activ β-lactamii extracelular. Rezistența Enterobacteriaceaelor la anumite cefalosporine și rezistența *Pseudomonas* spp. la cefalosporine și piperacilină sunt cele mai bune exemple ale acestui mecanism.

VANCOMICINA

Rezistența importantă din punct de vedere clinic la vancomicină a fost descrisă prima oară în rândul enterococilor, în Franța, în 1988. Enterococii rezistenți la vancomicină (ERV) s-au răspândit ulterior la nivel global. Genele care codifică rezistența sunt purtate de plasmide, care se pot transfera singure de la o celulă la alta, și de transpozoni, care pot sări de la plasmide la cromozomi. Rezistența este mediată de enzime care substituie D-lactatul cu D-alanina în peptidele stem ale peptidoglicanului, astfel încât să nu mai existe o țintă adecvată pentru legarea vancomicinei. Această alterare nu pare să afecteze, totuși, integritatea peretelui celular. Acest tip de rezistență dobândită la vancomicină a fost limitat timp de 14 ani la enterococi – mai exact, la *Enterococcus faecium* mai degrabă decât la cel mai comun patogen, *E. faecalis*. Totuși, începând cu 2002, tulpini de *S. aureus* înalt rezistente la vancomicină au fost recuperate de la 11 pacienți din Statele Unite. Toate tulpinile au conținut *vanA*, gena care mediază rezistența la vancomicină la enterococi. În plus,

începând cu 1996, au fost descoperite la nivel global câteva tulpini de *S. aureus* și *Staphylococcus epidermitis*, care prezintă o reducere de patru-opt ori a sensibilității la vancomicină; asemenea tulpini de *S. aureus* sunt denumite *S. aureus* cu sensibilitate intermediară la vancomicină sau SAIV. Mult mai multe tulpini pot conține subpopulații cu sensibilitate redusă la vancomicină (heteroSAIV sau hSAIV). Aceste tulpini nu au dobândit genele care mediază rezistența la vancomicină la enterococi, dar sunt bacterii mutante, cu îngroșarea semnificativă a pereților celulari. Acești mutanți au fost aparent selectați la pacienții care au efectuat terapie prelungită cu vancomicină. Se consideră că eșecul acestei terapii la anumiți pacienți infectați cu tulpini de *S. aureus* sau *S. epidermidis*, prezentând doar sensibilitate intermediară la acest medicament, a rezultat din această rezistență.

DAPTOMICINA

În cazul anumitor tulpini de *S. aureus* cu sensibilitate redusă la daptomicină, o mutație a genei *mprF* conduce la creșterea sarcinii pozitive nete a membranei bacteriene, ce respinge antibioticul.

AMINOGLICOZIDELE

Cel mai obișnuit mecanism de rezistență la aminoglicozide este inactivarea antibioticului. Enzimele care modifică aminoglicozidele, de obicei codate de plasmide, transferă grupările fosfat, adenil sau acetil din moleculele intracelulare la grupările laterale hidroxil sau amino de pe antibiotic. Antibioticul modificat este mai puțin activ, din cauza legăturii diminuate cu ținta ribozomală. Enzimele cu rol de modificare, care pot inactiva oricare dintre aminoglicozidele disponibile, au fost descoperite atât la bacteriile Gram-pozitive, cât și la cele Gram-negative. Un mecanism secund de rezistență la aminoglicozide, identificat predominant la tulpinile izolate clinic de *Pseudomonas aeruginosa*, este scăderea absorbției antibiotice, presupusă din cauza alterărilor membranei bacteriene externe. Un al treilea, apărut la rezistența bacteriilor Gram-negative, este metilarea țintei ribozomale 16S a ARN, mediată de metilaze codificate plasmidic.

MACROLIDELE, CETOLIDELE, LINCOZAMIDELE ȘI STREPTOGRAMINELE

În cazul bacteriilor Gram-pozitive, organismele țintite obișnuit de macrolide, cetolide, lincozamide și streptogramine, rezistența poate fi cauzată de producerea unei enzime – cel mai obișnuit codificată de plasmide – care metilează ARN-ul ribozomal, interferând cu legarea antibioticului de ținta sa. Metilarea mediază rezistența la eritromicină, claritromicină, azitromicină, clindamicină și streptogramină B. Rezistența la streptogramină B convertește quinupristina/dalfopristina dintr-un antibiotic bactericid într-unul bacteriostatic. Streptococii pot, de asemenea, să cauzeze efluxul activ al macrolidelor, iar stafilococii pot determina efluxul macrolidelor, clindamicinei și streptograminei A. Cetolidele ca telitromicina stopează activitatea împotriva multor tulpini de *Streptococcus pneumoniae* rezistente la macrolide. În plus, stafilococii pot inactiva streptogramina A prin acetilare și streptogramina B fie prin acetilare, fie prin hidroliză. În sfârșit, mutațiile porțiunii 23S din ARN ribozomal, care alterează legarea macrolidelor la țintele lor, au fost descoperite atât la stafilococi, cât și la streptococi.

CLORAMFENICOLUL

Cele mai multe bacterii rezistente la cloramfenicol produc o enzimă codificată plasmidic, cloramfenicol acetiltransferaza, care inactivează compusul prin acetilare.

TETRACICLINELE ȘI TIGECICLINA

Cel mai obișnuit mecanism al rezistenței la tetraciclină la bacteriile Gram-negative este pompa de eflux activ codificată plasmidic, care este inserată în membrana citoplasmatică și scoate antibioticul din celulă. La bacteriile Gram-pozitive, rezistența este fie din cauza efluxului activ, fie a alterării ribozomale care diminuează legarea antibioticului de ținta sa. Genele implicate în protecția ribozomală sunt pe elementele genetice mobile. Derivatul tetraciclinei parenterale, tigeciclina (o glicilciclină), este activă împotriva bacteriilor rezistente la tetraciclină, deoarece nu poate fi îndepărtată de eflux și se poate lega de ribozomii alterați.

MUPIROCINA

Deși compusul topic mupirocină a fost introdus în uzul clinic relativ recent, rezistența este deja răspândită în anumite zone. Mecanismul pare a fi mutația țintei izoleucin ARNt sintetaza, astfel încât aceasta nu mai poate fi inhibată de antibiotic, sau producția codificată plasmidic a unei forme de enzimă țintă care leagă slab mupirocina.

TRIMETOPRIMUL ȘI SULFONAMIDELE

Cel mai răspândit mecanism de rezistență la trimetoprim și sulfonamide, atât la bacteriile Gram- pozitive, cât și la cele Gram-negative, este dobândirea genelor codificate plasmidic ce produc o țintă nouă, insensibilă la medicamente – în mod special, dihidrofolat reductaza insensibilă la trimetoprim și dihidropteroat sintetaza alterată pentru sulfonamide.

CHINOLONELE

Cel mai obișnuit mecanism de rezistență la chinolone este dezvoltarea uneia sau a mai multor mutații în țintele

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ADN giraze și topoizomerază IV, care împiedică agentul antibacterian să interfereze cu activitatea enzimelor. Anumite bacterii Gram-negative dezvoltă mutații care scad deopotrivă permeabilitatea porinelor membranei externe și cauzează efluxul activ al medicamentului din citoplasmă. Mutațiile ce determină efluxul activ al chinolonelor se găsesc și la bacteriile Gram-pozitive.

RIFAMPICINA

Bacteriile devin rapid rezistente la rifampicină prin dezvoltarea mutațiilor în subunitatea B a ARN-polimerazei, care face enzima incapabilă de a lega antibioticul. Selecția rapidă a mutanților rezistenți este principala limitare a utilizării antibioticului împotriva stafilococilor sensibili altfel și necesită ca medicamentul să fie folosit în combinație cu alt agent antistafilococic.

LINEZOLIDUL

Enterococii, streptococii și stafilococii pot deveni rezistenți la linezolid *in vitro* prin mutația locului de legare al 23S din ARNt. Tulpinile clinice de *E. faecium* și *E. faecalis* dobândesc ușor rezistență la linezolid prin acest mecanism, deseori în timpul terapiei. O nouă genă a rezistenței codificdată plasmidic a fost descoperită la stafilococii care metilează locul de legare ribozomală a linezolidului. A fost descris cel puțin un focar de infecții cu *S. aureus* rezistent la linezolid, cauzate de tulpini purtătoare ale acestei gene.

REZISTENȚA LA MULTIPLE ANTIBIOTICE

Dobândirea de către o bacterie a rezistenței la mulțipli agenți antibiotici devine din ce în ce mai frecventă. Cele două mecanisme principale sunt dobândirea de gene de rezistență multiple neînrudite și dezvoltarea mutațiilor într-o singură genă sau un complex de gene care mediază rezistența la o serie de compuși neînrudiți. Construirea tulpinilor multirezistente prin dobândirea de gene multiple apare prin pași secvențiali de transfer genic și selecție de mediu în zonele cu utilizare crescută a antimicrobienelor. În schimb, mutațiile unei singure gene pot, teoretic, să fie selectate într-un singur pas. Bacteriile multirezistente prin virtutea dobândirii noilor gene includ tulpini de bacterii Gram-negative asociate spitalizării, enterococi și stafilococi și tulpini comunitare de salmonele, gonococi și pneumococi. Mutațiile care conferă rezistență la agenți antimicrobieni multipli neînrudiți apar în genele care codifică porinele membranei externe și proteinele de eflux ale bacteriilor Gram-negative. Aceste mutații scad acumularea bacteriană intracelulară și periplasmatică de β-lactami, chinolone, tetracicline, cloramfenicol și aminoglicozide. Tulpinile bacteriene multirezistente ridică probleme serioase în spitalele din Statele Unite: au fost deja identificate tulpini rezistente la toate chimioterapiile antibacteriene disponibile.

FARMACOCINETICA ANTIBIOTICELOR

Profilul farmacocinetic al unui agent antibacterian se referă la concentrația sa în ser și țesut în funcție de timp și reflectă procesele de absorbție, distribuție, metabolism și excreție. Caracteristicile importante includ concentrațiile serice de vârf și finală și parametrii matematici derivați, precum timpul de înjumătățire, clearance-ul și volumul de distribuție. Informația farmacocinetică este utilă pentru estimarea dozei antibacteriene adecvate și a frecvenței administrării, pentru ajustarea dozelor la pacienții care au capacitate excretorie defectuoasă și pentru compararea unui medicament cu altul. În schimb, *profilul farmacodinamic* al unui antibiotic se referă la relația dintre farmacocinetica antibioticului și concentrația sa minimă inhibitorie (CMI) pentru bacterii (vezi „Principiile chimioterapiei antibacteriene", mai jos).

ABSORBȚIA

Absorbția antibioticului se referă la rata și extinderea biodisponibilității sistemice a medicamentului, după administrarea *p.o.*, *i.m.* sau *i.v.*

Administrarea orală

Cei mai mulți pacienți cu infecție sunt tratați cu agenți antibacterieni orali în ambulatoriu. Avantajele terapiei orale față de cea parenterală includ costuri mai mici, efecte adverse generale mai puține (inclusiv complicații ale liniilor de acces venos) și o acceptare mai mare de către pacienți. Procentajul absorbit dintr-un agent antibacterian administrat oral (*biodisponibilitatea*) variază de la cel puțin 10–20% (eritromicină și penicilină G) până la aproape 100% (amoxicilină, clindamicină, metronidazol, doxiciclină, trimetoprim-sulfametoxazol [TMP- SMX]). Aceste diferențe de biodisponibilitate nu sunt importante clinic, atât timp cât concentrația medicamentului la locul infecției este suficientă să inhibe sau să ucidă patogenul. Totuși, eficacitatea terapeutică poate fi compromisă când absorbția este redusă ca rezultat al situațiilor fiziologice sau patologice (precum prezența alimentelor pentru anumite medicamente sau șuntarea sângelui din tractul gastrointestinal la pacienții cu hipotensiune), interacțiunea medicamentelor (ex. chinolonele și cationii metalici) sau noncomplianța. Calea orală este utilizată de obicei pentru pacienții cu infecții relativ ușoare, la care absorbția nu este considerată compromisă de afecțiuni precedente. În plus, calea orală poate fi deseori utilizată la pacienții mai sever bolnavi, după ce răspund la terapia parenterală și pot primi medicație orală.

Administrarea intramusculară

Deși calea de administrare *i.m.* are de obicei biodisponibilitate 100%, nu este atât de mult utilizată în Statele Unite

precum căile orală și *i.v.*, în parte din cauza durerii asociate adeseori cu injecțiile *i.m.* și accesului *i.v.* relativ ușor la pacienții spitalizați. Injecțiile *i.m.* pot fi potrivite pentru indicații specifice, necesitând efect „imediat" și sigur (ex. formele de penicilină cu durată de acțiune lungă, incluzând benzatina și procaina și dozele unice de ceftriaxonă pentru otita medie acută sau infecția gonococică necomplicată).

Administrarea intravenoasă

Calea *i.v.* este adecvată când agenții antibacterieni orali nu sunt eficienți împotriva unui anumit patogen, când biodisponibilitatea este incertă sau când sunt necesare doze mai mari decât cele fezabile pe cale orală. După administrarea *i.v.*, biodisponibilitatea este 100%; concentrațiile serice sunt maxime la sfârșitul perfuziei. Pentru mulți pacienți care necesită terapie antimicrobiană pe termen lung și la care cea orală nu este realizabilă, terapia antibiotică parenterală în ambulatoriu (TAPA), inclusiv folosirea pompelor portabile convenabile, poate fi cost-eficientă și sigură. Alternativ, anumite medicamente antibacteriene orale (ex. fluorochinolonele) sunt suficient de active împotriva multor Enterobactericeae pentru a oferi potență egală celei a terapiei parenterale; utilizarea orală a unor asemenea medicamente poate permite pacientului să revină din spital la domiciliu mai devreme sau să evite cu totul spitalizarea.

DISTRIBUȚIA

Pentru a fi eficiente, concentrațiile unui agent antibacterian trebuie să depășească CMI a patogenului. Concentrațiile antibiotice serice depășesc de obicei CMI pentru bacteriile sensibile, dar, deoarece majoritatea infecțiilor sunt extravasculare, antibioticul trebuie, de asemenea, distribuit la locul de infecție. Concentrațiile celor mai multor agenți antibacterieni în lichidul interstițial sunt asemănătoare concentrației serului lipsit de medicamente. Totuși, când infecțiile sunt localizate într-un loc „protejat" unde penetrarea este slabă, cum ar fi lichidul cefalorahidian (LCR), ochiul, prostata sau vegetațiile cardiace infectate, pentru vindecare pot fi necesare doze parenterale mari sau administrarea locală pe perioade prelungite. În plus, chiar dacă un agent antibacterian poate penetra la locul infecției, activitatea sa poate fi antagonizată de factori din mediul local, precum pH-ul nefavorabil sau inactivarea de către produșii de degradare celulară. De exemplu, se consideră că legarea daptomicinei la surfactantul pulmonar este un motiv al eficacității slabe în tratamentul pneumoniei. În plus, mediul abcesului reduce penetrarea și activitatea locală a multor compuși antibacterieni, astfel încât pentru vindecare poate fi necesar drenajul chirurgical.

Cele mai multe bacterii care determină infecții umane sunt localizate extracelular. Patogenii intracelulari, precum *Legionella, Chlamydia, Brucella* și *Salmonella*, pot persista sau cauza recidiva, dacă agentul antibacterian nu intră în celulă. În general, β-lactamii, vancomicina și aminoglicozidele penetrează slab celulele, în timp ce macrolidele, cetolidele, tetraciclinele, metronidazolul, cloramfenicolul, rifampicina, TMP-SMX și chinolonele penetrează bine celulele.

METABOLISMUL ȘI ELIMINAREA

Ca alte medicamente, agenții antibacterieni sunt eliminați pe cale hepatică (metabolism sau eliminare biliară), prin excreția renală a formei neschimbate sau metabolizate ori prin combinația celor două procese. Pentru cele mai multe medicamente antibacteriene, metabolismul conduce la pierderea activității *in vitro*, deși anumiți agenți, precum cefotaxima, rifampicina și claritromicina, au metaboliți bioactivi care pot contribui la eficacitatea lor totală.

Cea mai practică aplicație a informației privind modul de excreție a unui agent antibacterian este ajustarea dozei când capacitatea de eliminare este deteriorată (Tabelul 40-3). Toxicitatea directă, nonidiosincrazică a medicamentelor antibacteriene, poate rezulta din eșecul reducerii dozajului administrat la pacienții cu eliminare deficitară. Pentru agenții eliminați în primul rând intacți prin filtrare glomerulară, clearance-ul medicamentului este corelat cu clearance-ul creatininei și se estimează că ultimul poate fi folosit pentru ghidarea dozajului. Pentru medicamentele a căror eliminare este în primul rând hepatică, niciun marker simplu nu este util pentru ajustarea dozei la pacienții cu boli hepatice. Totuși, la pacienții cu boli hepatice severe, capacitatea metabolismului rezidual este de obicei suficientă pentru a exclude acumularea și efectele toxice.

PRINCIPIILE CHIMIOTERAPIEI ANTIBACTERIENE

Alegerea unui compus antibacterian pentru un anume pacient și o infecție specifică implică mai mult decât cunoașterea profilului farmacocinetic al agentului și al activității sale *in vitro*. Principiile de bază ale chimioterapiei, elaborate ulterior, includ următoarele: când este cazul, materialul care conține organismul (organismele) infectant/e trebuie obținut înaintea începerii tratamentului, astfel încât identificarea prezumptivă să poată fi realizată prin examinarea microscopică a probelor colorate, iar microorganismele să poată fi cultivate pentru identificarea definitivă și testarea sensibilității. Conștientizarea tiparelor de sensibilitate locală este utilă când pacientul este tratat empiric. De îndată ce organismul este identificat și i se determină sensibilitatea la agenții antibacterieni, trebuie aleasă o schemă de tratament cu cel mai îngust spectru eficient. Alegerea agentului antibacterian este ghidată de profilul farmacocinetic și de reacțiile adverse ale compușilor activi, locul infecției, statusul imun al gazdei și dovada eficacității din studii clinice bine realizate. Dacă toți ceilalți factori sunt egali, trebuie aleasă schema antibacteriană cea mai puțin costisitoare.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 40-3

AJUSTĂRILE DOZELOR DE MEDICAMENTE ANTIBACTERIENE LA PACIENȚII CU AFECTARE RENALĂ

ANTIBIOTIC	CALEA PRINCIPALĂ DE EXCREȚIE	AJUSTAREA DOZEI ÎN CAZUL AFECTĂRII RENALE
Aminoglicozide	Renală	Da
Azitromicină	Biliară	Nu
Cefazolină	Renală	Da
Cefepimă	Renală	Da
Ceftazidimă	Renală	Da
Ceftriaxonă	Renală/biliară	Reducere modestă în afectarea renală severă
Ciprofloxacină	Renală/biliară	Doar în insuficiența renală severă
Claritromicină	Renală/biliară	Doar în insuficiența renală severă
Daptomicină	Renală	Da
Eritromicină	Biliară	Doar când se administrează doze crescute *i.v.*
Levofloxacină	Renală	Da
Linezolid	Metabolică	Nu
Metronidazol	Biliară	Nu
Nafcilină	Biliară	Nu
Penicilina G	Renală	Da (când se administrează doze crescute *i.v.*)
Piperacilină	Renală	Doar când Cl_{Cr} < 40 mL/min
Quinupristină/dalfoprostină	Metabolică	Nu
Tigeciclină	Biliară	Nu
TMP-SMX	Renală/biliară	Doar în insuficiența renală severă
Vancomicină	Renală	Da

Observație: Cl_{Cr}, rata clearance-ului creatininei, TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

SENSIBILITATEA BACTERIILOR LA MEDICAMENTELE ANTIBACTERIENE *IN VITRO*

Determinarea sensibilității microorganismului care infectează pacientul la un grup de agenți antibacterieni adecvați reprezintă un prim pas esențial în conceperea schemei terapeutice. Testele de sensibilitate sunt concepute pentru estimarea sensibilității tulpinii bacteriene la un medicament antibacterian în condiții standardizate. Aceste condiții favorizează rapid creșterea microorganismelor aerobe sau facultative și evaluează doar bacteriostaza. Testarea specializată este necesară pentru: evaluarea activității antimicrobiene bactericide, detectarea rezistenței în rândul organismelor pretențioase, precum cele anaerobe, *Haemophilus* spp. și pneumococii, și determinarea rezistenței fenotipurilor cu expresii variabile, cum ar fi rezistența la meticilină sau oxaciclină pentru stafilococi. Testarea sensibilității antimicrobiene este importantă când sensibilitatea este imprevizibilă, cel mai adesea ca rezultat al creșterii rezistenței dobândite în rândul bacteriilor ce infectează pacienții spitalizați.

FARMACODINAMICA: RELAȚIA DINTRE FARMACOCINETICĂ ȘI SENSIBILITATEA *IN VITRO* ȘI RĂSPUNSUL CLINIC

Bacteriile au fost în trecut considerate *sensibile* la un medicament antibacterian, în cazul în care concentrația serică de vârf atinsă depășește CMI de aproximativ patru ori. Orice antibiotic are o concentrație *prag* ce separă bacteriile sensibile de cele rezistente (Fig. 40-2). Când majoritatea tulpinilor unei anumite specii bacteriene sunt inhibate la o concentrație sub punctul critic, speciile sunt considerate a fi în spectrul antibioticului.

Profilul farmacocinetic-farmacodinamic (FC-FD) al unui antibiotic se referă la relația cantitativă dintre evoluția în timp a concentrației antibioticului în ser și țesut, sensibilitatea *in vitro* (CMI) și răspunsul microbian (inhibarea creșterii sau rata de ucidere). Trei parametri ai FC-FD cuantifică aceste relații: raportul dintre suprafață și concentrația plasmatică vs curba timpului pe CMI (SPC/CMI), raportul dintre concentrația serică maximală și CMI (C_{max}/ CMI) și timpul unui interval de dozare în care concentrațiile plasmatice

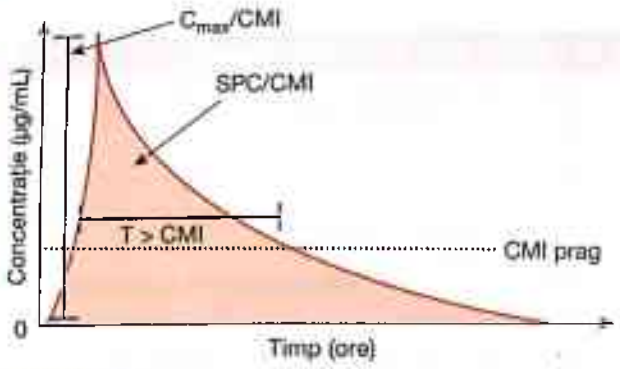


FIGURA 40-2

Relația dintre proprietățile farmacocinetice-farmacodinamice (FC-FD) ale unui antibiotic și sensibilitate. Un organism este considerat „sensibil" la un antibiotic în cazul în care concentrația minimă inhibitorie (CMI) a medicamentului este sub concentrația sa „prag" (vezi textul). Investigațiile FC-FD explorează variați indici farmacodinamici și răspunsurile clinice, inclusiv raportul dintre concentrația serică maximală și CMI (C_{max}/CMI), raportul dintre suprafață și concentrația serică vs evoluția în timp și CMI (SPC/CMI) și timpul în care concentrațiile serice depășesc CMI (T> CMI). Vezi Tabelul 40-4.

depășesc CMI (T> CMI). Profilul FC-FD al unei clase antibiotice este caracterizat fie *dependent de concentrație* (fluorochinolonele, aminoglicozidele), astfel încât o creștere a concentrațiilor antibioticului conduce la o rată mult mai rapidă a morții celulare, fie *dependent de timp* (β-lactami), la care reducerea densității bacteriene este proporțională cu timpul în care concentrațiile depășesc CMI. Pentru antibioticele dependente de concentrație, raportul C_{max}/ CMI sau SPC/CMI se corelează cel mai bine cu reducerea densității microbiene *in vitro* și în experiențele pe animale. Strategiile de dozare urmăresc să maximizeze aceste raporturi prin administrarea unei doze mari raportat la CMI pentru patogenii anticipați, deseori la intervale lungi (legat de timpul de înjumătățire serică). Dozarea o dată pe zi a antibioticelor aminoglicozidice este o consecință practică a acestor relații. Alta este administrarea dozelor mai mari de vancomicină care au fost folosite în trecut (ex. >2 g/zi pentru un adult cu funcție renală normală) pentru a crește raportul SPC/CMI, în efortul de a îmbunătăți rata răspunsurilor pacienților infectați cu *S. aureus* rezistenți la metilcilină (MRSA). În schimb, strategiile de dozare pentru antibioticele dependente de timp subliniază menținerea concentrației serice peste CMI cu 30-50% în intervalul dintre doze. De exemplu, anumiți specialiști susțin perfuziile prelungite – sau chiar constante – de antibiotice β-lactamice, cum ar fi carbapenemele și β-lactami/inhibitorii de β-lactamază, pentru creșterea T > CMI dintre doze. Implicațiile clinice ale acestor relații farmacodinamice continuă să fie descifrate; luarea lor în considerare a condus la scheme antibacteriene de dozaj mult mai raționale. Tabelul 40-4 rezumă proprietățile farmacodinamice ale principalelor clase de antibiotice.

TABELUL 40-4

INDICII FARMACODINAMICI AI PRINCIPALELOR CLASE DE ANTIBIOTICE

PARAMETRUL CARE PREZICE RĂSPUNSUL	MEDICAMENTUL SAU CLASA DE MEDICAMENTE
Timp/CMI	Peniciline, cefalosporine, carbapeneme, aztreonam
24 ore SPC/CMI	Aminoglicozide, fluorochinolone, tetracicline, vancomicină, macrolide, clindamicină, quinupristină/dalfopristină, tigeciclină, daptomicină
Concentrația de vârf/ CMI	Aminoglicozide, fluorochinolone

Observație: CMI, concentrația minimă inhibitorie; SPC, suprafața de sub curba concentrației

STATUSUL GAZDEI

În conceperea chimioterapiei antibacteriene, trebuie avuți în vedere numeroși factori privind gazda. *Funcția imună* antibacteriană a gazdei este importantă, în special deoarece se leagă de funcția opsonofagocitară. Cum principala apărare a gazdei împotriva infecțiilor bacteriene acute, copleșitoare, este reprezentată de leucocitele polimorfonucleare, pacienții cu neutropenie trebuie tratați agresiv și empiric cu medicamente bactericide pentru suspiciunea de infecție. De asemenea, pacienții cu imunitate umorală deficitară (ex. cei cu leucemie limfocitară cronică și mielom multiplu) și indivizii cu asplenie chirurgicală sau funcțională (ex. cei cu siclemie) trebuie tratați empiric pentru infecții cu organisme încapsulate, în special pneumococi.

Sarcina crește riscul toxicității anumitor medicamente antibacteriene pentru mamă (ex. toxicitatea hepatică a tetraciclinei), afectează dispoziția și farmacocinetica medicamentului și – din cauza riscului de toxicitate fetală – limitează sever alegerea agenților pentru tratamentul infecțiilor. Anumiți agenți antibacterieni sunt contraindicați în sarcină, fie pentru că siguranța lor nu a fost stabilită (categoriile B și C), fie pentru că sunt cunoscuți ca toxici (categoriile D și X). Tabelul 40-5 rezumă siguranța medicamentelor antibacteriene în sarcină.

La pacienții cu *infecții virale concomitente*, incidența reacțiilor adverse la medicamentele antibacteriene poate fi neobișnuit de mare. De exemplu, persoanele cu mononucleoză infecțioasă și cele infectate cu HIV experimentează reacții cutanate mai des la penicilină și inhibitorii sintezei acidului folic, precum TMP-SMX.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 40-5

MEDICAMENTELE ANTIBACTERIENE ÎN SARCINĂ

MEDICAMENTUL ANTIBACTERIAN (CLASA ÎN SARCINĂ[a])	TOXICITATEA ÎN SARCINĂ	RECOMANDĂRI
Aminoglicozide (C/D)	Posibil toxicitatea nervului VIII	Prudență[b]
Cloramfenicol (C)	Sindromul cenușiu la nou-născut	Prudență la termen
Fluorochinolone (C)	Artropatie la animale imature	Prudență
Claritromicină (C)	Teratogenicitate la animale	Contraindicată
Ertapenem (B)	Scădere în greutate la animale	Prudență
Eritromicină estolat (B)	Hepatite colestatice	Contraindicată
Imipenem/cilastatină (C)	Toxicitate la anumite animale gestante	Prudență
Linezolid (C)	Toxicitate embrionică și fetală la șobolani	Prudență
Meropenem (B)	Necunoscută	Prudență
Metronidazol (B)	Necunoscută, dar carcinogenică la șobolani	Prudență
Nitrofurantoină (B)	Anemie hemolitică la nou-născuți	Prudență; contraindicată la termen[c]
Quinupristină/dalfopristină (B)	Necunoscută	Prudență
Sulfonamide (C/D)	Hemoliză la nou-născuții cu deficit de G6FD[d]; icter nuclear la nou-născuți	Prudență; contraindicate la termen[c]
Telavancină (C)	Necunoscută (dezvoltare negativă la animale)	Teste de sarcină înainte de folosire
Tetracicline/tigeciclină (D)	Colorații dentare, inhibarea creșterii osoase la fetus; hepatotoxicitate	Contraindicate
Vancomicină (C)	Necunoscută	Prudență

[a] ***Categoria A:*** Studii controlate la femei nu demonstrează vreun risc pentru făt; posibilitatea afectării fetale pare mică.
Categoria B: Fie (1) studiile asupra reproducerii la animale nu au demonstrat niciun risc fetal, dar nu există studii controlate pe femei însărcinate sau (2) studiile asupra reproducerii la animale au arătat un efect advers (altul decât scăderea fertilității), care nu a fost confirmat în studiile controlate pe femei în primul trimestru (și nu există dovada niciunui risc în ultimul trimestru).
Categoria C: Studiile pe animale au indicat efecte adverse asupra fătului (teratogen, embriocid sau altele), dar nu a fost realizat niciun studiu controlat pe femei. Medicamentul trebuie administrat doar dacă beneficiul potențial justifică riscul fetal potențial.
Categoria D: Există o dovadă pozitivă a riscului fetal uman, dar beneficiile utilizării sale de femeile însărcinate pot fi cu toate acestea acceptabile (ex. dacă medicamentul este necesar într-o situație potențial letală sau pentru o boală gravă pentru care medicamentele mai sigure nu pot fi folosite sau sunt ineficiente).
[b] Utilizat doar pentru indicații clinice grave, în absența unei alternative potrivite.
[c] Vezi KS Crider et al: Arch Pediatr Adolesc Med 163: 978, 2009.
[d] G6FD. Glucozo-6-fosfat dehidrogenaza.

În plus, vârsta, sexul, moștenirea rasială, bagajul genetic, medicamentele administrate concomitent și statusul excretor determină incidența și tipul efectelor secundare care pot și așteptate în cazul anumitor agenți antibacterieni.

LOCUL INFECȚIEI

Localizarea infecției poate juca un rol major în alegerea și dozarea medicamentului antimicrobian. Pacienții cu suspiciune de *meningită* trebuie să primească medicamente care pot traversa bariera hematoencefalică; în plus, din cauza sărăciei relative de fagocite și opsonine la locul infecției, agenții trebuie să fie bactericizi. Medicamentele β-lactamice sunt pilonul principal al terapiei pentru cele mai multe din aceste infecții, deși în mod normal ele nu ating concentrații mari în LCR. Eficacitatea lor este bazată pe permeabilitatea crescută a barierelor hematoencefalice și hemato-LCR pentru moleculele hidrofile în timpul inflamației și concentrațiile minime bactericide (CMB) pentru cele mai multe organisme infecțioase.

Vegetațiile, ce reprezintă principalul loc de infecție în *endocardita bacteriană*, sunt protejate de mecanismele normale de apărare ale gazdei. Terapia antibacteriană trebuie să fie bactericidă, cu agenți selectați administrați parenteral o perioadă lungă și la doze care pot eradica microorganismul infectant. De asemenea, *osteomielita* implică un loc rezistent la îndepărtarea opsonofagocitară a bacteriei infectante; mai mult, osul avascular (sechestul) reprezintă un corp străin care contracarează mecanismele normale de apărare ale gazdei. *Prostatita cronică* este extrem de dificil de vindecat, deoarece majoritatea antibioticelor nu penetrează prin capilarele care irigă prostata, în special când inflamația acută este absentă. *Infecțiile intraoculare*, în special endoftalmita, sunt dificil de tratat din cauza capilarelor retiniene fără fenestrații, ce împiedică penetrarea medicamentului din sânge în corpul vitros. Astfel, injectarea directă în corpul vitros este

necesară în multe cazuri. Penetrarea antibioticului în *abcese* este, de obicei, slabă, iar condițiile locale (ex. pH scăzut sau prezența enzimelor care hidrolizează medicamentul) pot antagoniza mai departe activitatea antibacteriană.

În schimb, *infecțiile tractului urinar (ITU)*, când se limitează la vezică, sunt relativ ușor de tratat, în parte datorită concentrației mai mari de antibiotic din urină decât în sânge. Cum sângele este de obicei lichidul de referință în definirea sensibilității (Fig. 40-2), chiar și organismele dovedite rezistente la concentrațiile serice atinse pot fi sensibile la concentrațiile urinare atinse. Pentru medicamentele folosite doar pentru tratamentul ITU, precum antiseptice urinare nitrofurantoin și sărurile de metenamină, concentrațiile urinare disponibile sunt folosite pentru determinarea sensibilității.

CHIMIOTERAPIA COMBINATĂ

Unul din principiile chimioterapiei antibacteriene este că, dacă bacteria infectantă a fost identificată, trebuie utilizată chimioterapia cea mai specifică posibilă. Folosirea unui singur agent cu spectru îngust de activitate împotriva patogenului diminuează alterarea florei normale și, astfel, limitează supradezvoltarea organismelor nosocomiale rezistente (de ex., *Candida albicans*, enterococi, *Clostridium difficile* sau MRSA), evită toxicitatea potențială a schemelor cu multiple medicamente și reduce costurile. În orice caz, anumite circumstanțe necesită folosirea mai multor agenți antibacterieni. Acestea sunt rezumate mai jos.

1. *Prevenirea apariției mutanților rezistenți.* Mutațiile spontane pot apărea cu o frecvență detectabilă în anumite gene care codifică proteinele țintă pentru anumiți agenți antibacterieni. Folosirea acestor agenți poate elimina populațiile sensibile, selecta mutanții rezistenți în afara locului de infecție și determina eșecul chimioterapiei. Mutanții rezistenți sunt de obicei selectați când CMI a agentului antimicrobian pentru bacteria infectantă este aproape de niveluri care pot fi atinse în ser sau țesuturi și/sau când locul infecției limitează accesul sau activitatea agentului. Printre cele mai obișnuite exemple sunt rifampicina pentru stafilococi, imipenemul pentru *Pseudomonas* și fluorochinolonele pentru stafilococi și *Pseudomonas*. Variantele de colonii mici de stafilococi rezistenți la aminoglicozide apar, de asemenea, în timpul monoterapiei cu aceste antibiotice. Un agent antimicrobian secund, cu mecanism de acțiune diferit de cel al primului agent, este adăugat în încercarea de a preveni apariția mutanților rezistenți (ex. imipenem plus un aminoglicozid sau o fluorochinolonă pentru infecțiile sistemice cu *Pseudomonas*). Totuși, deoarece mutanții rezistenți au apărut după terapia combinată, această abordare nu este în mod clar un succes în totalitate.
2. *Activitatea sinergică sau aditivă.* Activitatea sinergică sau aditivă implică o scădere a CMI sau CMB a fiecăruia sau a tuturor medicamentelor testate în combinație împotriva unei anumite bacterii. În *sinergie*, fiecare agent este mai activ când este combinat cu al doilea medicament decât singur, iar activitatea combinată a medicamentelor este, astfel, mai mare decât suma activităților individuale a fiecăruia. Într-o *relație aditivă*, activitatea combinată a medicamentelor este egală cu suma activității fiecăruia în parte. Printre cele mai potrivite exemple de efect sinergic sau aditiv, confirmat atât *in vitro*, cât și de studiile pe animale, sunt activitățile bactericide îmbunătățite ale anumitor combinații de β-lactam/aminoglicozid împotriva enterococilor, streptococilor *viridans* și *P. aeruginosa*. Activitatea sinergică sau aditivă a acestor combinații a fost, de asemenea, demonstrată împotriva tulpinilor selectate de bacterii enterice Gram-negative și stafilococi. Combinația trimetoprim-sulfametoxazol are activitate sinergică sau aditivă împotriva multor bacterii enterice Gram-negative. Alte numeroase combinații prezintă activitate indiferentă (ex. combinația *nu este mai bună* decât cel mai activ dintre doi agenți) și anumite combinații (ex. penicilină plus tetraciclină împotriva pneumococilor) pot fi antagoniste (combinația este *mai slabă* decât fiecare medicament administrat singur).
3. *Terapia direcționată împotriva multiplilor patogeni potențiali.* Pentru anumite infecții, fie există suspiciunea unui amestec de patogeni, fie pacientul în stare gravă are o infecție neidentificată încă (vezi „Terapia empirică", mai jos). În aceste situații, cel mai important este ca bacteria infectantă posibilă să fie acoperită de terapie până sunt disponibile rezultatele culturii și antibiogramei. Exemple din prima categorie sunt abcesele intraabdominale sau cerebrale și infecțiile membrelor la pacienții diabetici cu boală microvasculară. Ultimele situații includ febră la pacienții neutropenici, pneumonie acută din aspirația florei orale la pacienții spitalizați și șoc septic sau sindrom septic.

TERAPIA EMPIRICĂ

În cele mai multe situații, terapia antibacteriană este inițiată înaintea identificării unui patogen bacterian specific. Alegerea agentului este ghidată de rezultatele studiilor care identifică patogenii obișnuiți, de considerații farmacodinamice și de profilul de rezistență al patogenului așteptat într-un anume spital sau zonă geografică. Situațiile în care terapia empirică este potrivită includ următoarele:

1. *Infecțiile potențial letale.* Orice suspiciune de infecție bacteriană la un pacient cu afecțiune potențial letală trebuie tratată prezumptiv. Terapia este de obicei începută cu mai mult de un agent și ulterior țintită spre patogenul specific, dacă este identificat în cele din urmă. A fost consistent demonstrat că terapia precoce cu o schemă antimicrobiană eficientă îmbunătățește rata de supraviețuire.
2. *Tratamentul infecțiilor comunitare.* În cele mai multe situații, este adecvat tratamentul infecțiilor care nu sunt potențial letale fără obținerea culturilor. Aceste situații includ

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

infecțiile din ambulatoriu, precum infecțiile comunitare ale tractului respirator inferior și superior, cistita, celulita sau infecția locală a plăgii, uretrita și prostatita. În orice caz, dacă una din aceste infecții se repetă sau nu răspunde la terapia inițială, trebuie făcut orice efort pentru obținerea culturilor în vederea ghidării retratamentului.

ALEGEREA TERAPIEI ANTIBACTERIENE

Infecțiile pentru care agenții antibacterieni specifici sunt din rândul medicamentelor de elecție sunt detaliate în **Tabelul 40-6**. Nu a fost realizată nicio încercare de includere a tuturor potențialelor situații în care agenții antibacterieni pot fi folosiți. O discuție mult mai detaliată a bacteriilor specifice și a infecțiilor pe care le cauzează poate fi găsită în altă parte din acest volum.

Alegerea terapiei antibacteriene implică evaluarea rezistenței dobândite a patogenilor microbieni principali la agenții antimicrobieni disponibili pentru tratamentul acestora. Rata rezistenței este dinamică (Tabelul 40-6), atât în creștere, cât și în scădere ca răspuns la presiunea mediului exercitată de uzul antimicrobienelor. De exemplu, folosirea crescută a fluorochinolonelor în comunitate este asociată cu creșterea ratei rezistenței la chinolone a tulpinilor comunitare de *S. pneumoniae, E. coli, Neisseria gonorrhoeae* și *K. pneumoniae*. Rezistența la fluorochinolone a apărut, de asemenea, rapid, în rândul tulpinilor nosocomiale de *S. aureus* și *Pseudomonas* spp., pe măsura creșterii utilizării acestei clase de medicamente în spitale. Este important de observat că, în multe cazuri, variațiile mari la nivel global ale tendinței rezistenței antimicrobiene poate să nu fie reflectată de valorile înregistrate de spitalele din Statele Unite. Prin urmare, cel mai important factor în alegerea terapiei inițiale pentru o infecție la care sensibilitatea patogenului/patogenilor specific(i) nu este cunoscută este informația despre rata rezistenței locale. Această informație poate fi obținută din laboratoarele locale de microbiologie clinică în „antibiograma" anuală spitalicească, de la departamentele de stat ale sănătății sau din publicațiile CDC (Centrele pentru Controlul și Prevenția Bolilor) (*Rezistența antimicrobiană în unitățile de asistență sanitară; www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar.html*).

REACȚIILE ADVERSE

Reacțiile adverse ale medicamentelor sunt frecvent clasificate, în funcție de mecanism, în *legate de doză* („toxice") sau *imprevizibile*. Reacțiile imprevizibile sunt fie idiosincrazice, fie alergice. Reacțiile corelate cu doza includ nefrotoxicitate indusă de aminoglicozide, trombocitopenie indusă de linezolid, convulsii induse de peniciline și reacții anafilactoide induse de vancomicină. Multe dintre aceste reacții pot fi evitate prin reducerea dozei la pacienții cu funcție renală afectată, limitarea duratei terapiei sau reducerea frecvenței administrării. Reacțiile adverse la agenții antimicrobieni sunt o cauză frecventă de morbiditate, necesitând modificarea terapiei și cheltuieli suplimentare, și ocazional determină decesul. Persoanele vârstnice, deseori cele cu infecții mai severe, pot fi în special predispuse la anumite reacții adverse. Reacțiile adverse cele mai relevante clinic la medicamentele antibacteriene comune sunt enumerate în **Tabelul 40-7**.

INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE

Medicamentele antimicrobiene sunt o cauză comună a interacțiunilor între medicamente. **Tabelul 40-8** enumeră interacțiunile cele mai obișnuite și cele mai bine documentate a agenților antibacterieni cu alte medicamente și caracterizează relevanța clinică a acestor interacțiuni. Coadministrarea medicamentelor listate în tabel nu determină neapărat consecințe adverse importante clinic în toate cazurile. Trebuie consultate surse adiționale pentru identificarea opțiunilor adecvate.

MACROLIDELE ȘI CETOLIDELE

Eritromicina, claritromicina și telitromicina inhibă CYP3A4, enzima hepatică P450 care metabolizează multe medicamente. La 10% din pacienții care primesc digoxină, concentrațiile cresc semnificativ când se coadministrează eritromicină sau telitromicină, iar această creștere poate conduce la toxicitatea digoxinei. Azitromicina are efect mic asupra metabolismului altor medicamente.

Multe medicamente, precum antifungicele azoli, pot, de asemenea, crește concentrația serică a eritromicinei, determinând prelungirea intervalului QT și amplificarea ratei mortalității de cinci ori. Acest exemplu servește ca reamintire a faptului că adevărata semnificație a interacțiunii intermedicamentoase poate fi încă foarte subtilă și este importantă atenția deosebită asupra literaturii actuale privind siguranța.

QUINUPRISTINA/DALFOPRISTINA

Quinupristina/dalfopristina este un inhibitor al CYP3A4. Interacțiunea sa cu alte medicamente este similară celei a eritromicinei.

LINEZOLIDELE

Linezolidul este un inhibitor de monoaminidoxidază. Administrarea sa concomitentă cu simpatomimetice (ex. fenilpropanolamină) și cu alimente cu concentrații crescute de tiramină trebuie evitată. Multe raportări de cazuri descriu sindromul serotoninei după coadministrarea de linezolid cu inhibitorii selectivi ai recaptării setononinei.

TABELUL 40-6

INFECȚIILE PENTRU CARE AGENȚII ANTIBACTERIENI SPECIFICI SUNT PRINTRE MEDICAMENTELE DE ELECȚIE

AGENT	INFECȚII	PATOGENI COMUNI (FRECVENȚA REZISTENȚEI, %)[a]
Penicilina G	Sifilis, framboesia, leptospiroză, infecții streptococice de grup A și B, infecții pneumococice, actinomicoză, infecții orale și periodontale, meningită menigococică și meningococemie, endocardită streptococică *viridans*, mionecroză clostridiană, tetanos, antrax, febra mușcăturii de șobolan, infecții cu *Pasteurella multocida* și erizipeloid (*Erysipelothrix rhusiopathiae*)	*Neisseria meningitidis*[b] (intermediar,[c] 15-30; rezistent, 0; variație geografică) Streptococi *viridans* (intermediar, 15-30; rezistent, 5-10) *Streptococcus pneumoniae* (intermediar, 23; rezistent, 17)
Ampicilină, amoxicilină	Salmoneloză, otită medie acută, meningită și epiglotită cu *Haemophilus influenzae*, meningită cu *Listeria monocytogenes*, ITU cu *Enterococcus faecalis*	*Escherichia coli* (37) *H. influenzae* (35) *Salmonella* spp.[b] (30-50; variație geografică) *Enterococcus* spp. (24)
Nafcilină, oxacilină	Bacteriemie și endocardită cu *Staphylococcus aureus* (non-MRSA)	*S. aureus* (46; MRSA) *Staphylococcus epidermidis* (78, MRSE)
Piperacilină plus tazobactam	Infecții intraabdominale (bacili facultativi enterici Gram-negativi plus obligatoriu anaerobi), infecții cauzate de floră mixtă (pneumonie de aspirație, ulcerul piciorului diabetic), infecții cauzate de *Pseudomonas aeruginosa*	*P. aeruginosa* (6)
Cefazolină	ITU cu *E. coli*, profilaxie chirurgicală, bacteriemie și endocardită cu *S. aureus* (non-MRSA)	*E. coli* (7) *S. aureus* (46; MRSA)
Cefoxitin, cefotetan	Infecții intraabdominale și boală inflamatorie pelvină	*Bacteroides fragilis* (12)
Ceftriaxonă	Infecții gonococice, meningită pneumococică, endocardită streptococică *viridans*, salmoneloză și febră tifoidă, infecții nosocomiale cauzate de bacili enterici non-Pseudomonas facultativ Gram-negativi	*S. pneumoniae* (intermediar, 16; rezistent, 0) *E. coli* și *Klebsiella pneumoniae* (1; producători de ESBL)
Ceftazidim, cefepim	Infecții dobândite în spital, cauzate de bacili enterici facultativ Gram-negativi și *Pseudomonas*	*P. aeruginosa* (16) (Vezi ceftriaxonă pentru producătorii de ESBL)
Imipenem, meropenem	Infecții intraabdominale, infecții dobândite în spital cauzate de *Enterobacter* spp. și bacilii Gram-negativi producători de ESBL	*P. aeruginosa* (6) *Acinetobacter* spp. (35)
Aztreonam	Infecțiile dobândite în spital, cauzate de bacili facultativ Gram-negativi și *Pseudomonas* la pacienții alergici la penicilină	*P. aeruginosa* (16)
Vancomicină	Bacteriemie, endocardită și alte infecții grave din cauza MRSA, meningită pneumococică, colită pseudomembranoasă asociată antibioticului[d]	*Enterococcus* spp. (24)
Daptomicină	Infecții cu VRE; bacteriemie cu MRSA	Rară
Gentamicină, amikacină, tobramicină	Combinate cu o penicilină pentru endocardită stafilococică, enterococică sau streptococică *viridans*, combinate cu un antibiotic ß-lactamic pentru bacteriemie cu Gram-negativi, pielonefrită	Gentamicină: *E. coli* (6) *P. aeruginosa* (17) *Acinetobacter* spp. (32)
Eritromicină, claritromicină, azitromicină	Infecții cu *Legionella*, *Campylobacter* și *Mycoplasma*, PC, faringită streptococică de grup A la pacienții alergici la penicilină, infecții gastrice din cauza *Helicobacter pylori*, infecții cu *Mycobacterium avium-intracellulare*	*S. pneumoniae* (28) *Streptococcus pyogenes*[b] (0- 10; variație geografică) *H. pylori*[b] (2-20; variație geografică)
Clindamicină	Infecții streptococice de grup A severe, invazive, infecții cauzate de bacterii strict anaerobe, infecții cauzate de stafilococi sensibili	*S. aureus* (nosocomiale = 58; CA-MRSA = 10b)

(*continare pe pagina următoare*)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABLE 40-6

INFECȚIILE PENTRU CARE AGENȚII ANTIBACTERIENI SPECIFICI SUNT PRINTRE MEDICAMENTELE DE ELECȚIE *(CONTINUARE)*

AGENT	INFECȚII	PATOGENI COMUNI (FRECVENȚA REZISTENȚEI, %)[a]
Doxiciclină, minociclină	Exacerbări bacteriene ale bronșitei cronice, granulom inghinal, bruceloză (cu streptomicină), tularemie, morvă, melioidoză, infecții spirochetice cauzate de *Borrelia* (boala Lyme și febra recidivantă; doxiciclina), infecții cauzate de *Vibrio vulnificus*, anumite infecții cu *Aeromonas*, infecții cauzate de *Stenotropomonas* (minociclina), pestă, erlichioză, infecții clamidiene (doxiciclina), infecții cutanate granulomatoase din cauza *Mycobacterium marinum* (minociclina), infecții cu rickettsii, PC ușoară, infecții tegumentare și ale țesuturilor moi cauzate de cocci Gram-pozitivi (infecții CA-MRSA, leptospiroză, sifilis, actinomicoză la pacienții alergici la penicilină)	*S. pneumoniae* (17) MRSA (5)
Trimetoprim-sulfametaxazol	ITU comunitare; infecții cutanate și ale țesuturilor moi cu *S. aureus* (CA-MRSA)	*E. coli* (19) MRSA (3)
Sulfonamide	Infecții nocardiale, lepră (dapsonă, o sulfonă) și toxoplasmoză (sulfadiazină)	RRN
Ciprofloxacină, levofloxacină, moxifloxacină	PC (levofloxacină și moxifloxacină), ITU, gastroenterită bacteriană, infecții enterice dobândite în spital cu Gram-negative, infecții cu Pseudomonas (ciprofloxacină și levofloxacină)	*S. pneumoniae* (1) *E. coli* (13) *P. aeruginosa* (23) *Salmonella* spp. (10-15; variație geografică) *Neisseria gonorrhoeae*[b] (0-5 , nu Coasta de Vest a SUA; 10-15, California și Hawaii; 20-70, Asia, Anglia, Wales)
Rifampicină	Infecții stafilococice cu corpi străini, în combinație cu alți agenți antistafilococici. Pneumonia cu *Legionella*	Stafilococii dezvoltă rapid rezistență în timpul monoterapiei cu rifampicină
Metronidazol	Bacterii Gram-negative obligatoriu anaerobe (Bacteroides spp.): abces în plămâni, creier sau abdomen, vaginoză bacteriană, boală cu *Clostridium difficile* asociată antibioticelor	RRN
Linezolid	ERV; infecție stafilococică cutanată și a țesuturilor moi (CA-MRSA)	Rar
Polimixină E (colistină)	Infecție dobândită în spital cu bacili Gram-negativi rezistenți la toate celelalte chimioterapii: *P aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotromphomonas maltophilia*	RRN
Quinupristină/ dalfopristină	ERV	*E. faecalis*[b] rezistent la vancomicină (100) *E. faecium* rezistent la vancomicină (10)
Mupirocină	Aplicare topică pe nări pentru eradicarea stării de purtător de *S. aureus*	RRN

[a] Dacă nu este notat altfel, ratele rezistenței sunt bazate pe toate tulpinile testate în 2008 în laboratorul de microbiologie clinică din Centrul Medical Universitar Virginia Common-wealth. Frecvențele sunt concordante cu cele raportate de Sistemul Național de Supraveghere a Infecțiilor Nosocomiale (AM J Infect Control 32: 470, 2004).
[b] Date din surse din literatura recentă.
[c] Rezistență intermediară.
[d] Medicamentul este administrat oral pentru această indicație.
Abrevieri: CA-MRSA, *S. aureus* comunitar rezistent la meticilină; PC, pneumonie comunitară; ESBL, beta-lactamază cu spectru extins; MRSA, *S. aureus* rezistent la meticilină; MRSE, *S. epidermidis* rezistent la meticilină; RRN, ratele de rezistență necunoscute; ITU, infecția tractului urinar; ERV, enterococi rezistenți la vancomicină.

TABELUL 40-7

REACȚIILE ADVERSE CELE MAI RELEVANTE DIN PUNCT DE VEDERE CLINIC LA MEDICAMENTE ANTIBACTERIENE OBIȘNUITE

MEDICAMENT	EVENIMENT ADVERS	OBSERVAȚII
β-lactami	Alergii la 1-4% din curele de tratament	Cefalosporinele cauzează alergii la 2-4% din pacienți alergici la penicilină. Aztreonam este sigur la pacienții cu alergii la antibioticele β-lactamice.
	Reacții cutanate nealergice	„Rash-ul" la ampicilină este obișnuit la pacienții cu infecție virală Epstein-Barr
	Diaree, inclusiv colită cu Clostridium *difficile*	—
Vancomicină	Reacție anafilactoidă („sindromul omului roșu")	Administrat ca perfuzie de 1-2 ore
	Nefrotoxicitate, ototoxicitate, alergie, neutropenie	Considerată rară, dar pare să fie în creștere, pe măsură ce se folosesc dozaje mai mari
Telavancină	Tulburări de gust, urină spumoasă, detresă gastrointestinală	Medicament nou; întregul spectru al reacțiilor adverse este neclar
Aminoglicozide	Nefrotoxicitate (în general reversibilă)	Cea mai mare, în caz de terapie prelungită la pacienți vârstnici sau cu insuficiență renală preexistentă. Monitorizați creatinina serică la fiecare 2-3 zile.
	Ototoxicitate (deseori ireversibilă)	Factori de risc asemănători celor pentru nefrotoxicitate; toxicitate vestibulară și auditivă
Macrolide/ cetolide	Detresă gastrointestinală	Mai frecventă la eritromicină
	Ototoxicitate	Doze mari de eritromicină *i.v.*
	Toxicitate cardiacă	Prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor, în special când sunt administrați simultan inhibitorii metabolismului eritromicinei
	Toxicitate hepatică (telitromicină)	Atenționare adăugată informațiilor de prescriere (iulie 2006)
	Insuficiență respiratorie la pacienții cu miastenia gravis (telitromicină)	Atenționare adăugată informațiilor de prescriere (iulie 2006)
Clindamicină	Diaree, inclusiv colită cu *C. difficile*	—
Sulfonamide	Reacții alergice	Erupții cutanate (mai comune la pacienții infectați cu HIV); reacții dermice grave, inclusiv eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică
	Reacții hematologice	Neobișnuite; includ agranulocitoză și granulocitopenie (mai comune la pacienții infectați HIV), anemie hemolitică și megaloblastică, trombocitopenie
	Insuficiență renală	Cristalurie în terapia cu sulfadiazină
Fluorochinolone	Diaree, inclusiv colită *cu C. difficile*	—
	Contraindicate pentru uz general la pacienți <18 ani și gravide	Par sigure în tratamentul infecțiilor pulmonare la copiii cu fibroză chistică
	Efecte adverse asupra sistemului nervos central (ex. insomnie)	—
	Diverse: alergii, ruptură de tendoane, disglicemii, prelungirea QT	Rare, deși atenția pentru ruptura tendoanelor a fost adăugată informațiilor de prescriere
Rifampicină	Hepatotoxicitate	Rară
	Colorația portocalie a urinei și lichidelor corporale	Frecventă
	Diverse: simptome pseudogripale, hemoliză, insuficiență renală	Neobișnuite; de obicei, corelate cu administrare intermitentă
Metronidazol	Gust metalic	Frecvent
Tetracicline/glicilcicline	Detresă gastrointestinală	Până la 20% în cazul tigeciclinei
	Ulcerație esofagiană	Doxiciclina (administrată înaintea meselor cu lichide)
Linezolid	Mielosupresie	După tratament pe termen lung
	Nevrită oculară și periferică	După tratament pe termen lung
Daptomicină	Durere sau slăbiciune a mușchilor distali	Dozări săptămânale ale creatin fosfokinazei, în special la pacienții cărora li se administrează și statine.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 40-8

INTERACȚIUNILE AGENȚILOR ANTIBACTERIENI CU ALTE MEDICAMENTE

ANTIBIOTIC	INTERACȚIUNEA CU	CONSECINȚE POTENȚIALE (SEMNIFICAȚIE CLINICĂ[a])
Eritromicină/claritromicină/ telitromicină	Teofilină	Toxicitatea teofilinei (1)
	Carbamazepină	Depresia SNC (1)
	Digoxină	Toxicitatea digoxinei (2)
	Triazolam/midazolam	Depresia SNC (2)
	Ergotamină	Ergotism (1)
	Warfarină	Hemoragie (2)
	Ciclosporină/tacrolimus	Nefrotoxicitate (1)
	Cisaprid	Aritmii cardiace (1)
	Statine[b]	Rabdomioliză (2)
	Valproat	Toxicitatea valproatului (2)
	Vincristină/vinblastină	Neurotoxicitate excesivă (2)
Quinupristină/dalfopristină	Similară eritromicinei[c]	
Fluorochinolon	Teofilină	Toxicitate (2)[d]
	Antiacizi/sucralfat/fier	Niveluri antibiotice subterapeutice (1)
Tetraciclină	Antiacizi/sucralfat/fier	Niveluri antibiotice subterapeutice (1)
Trimetoprim-sulfametoxazol	Fenitoină	Toxicitate (2)
	Hipoglicemiante orale	Hipoglicemie (2)
	Warfarină	Hemoragii (1)
	Digoxină	Toxicitatea digoxinei (2)
Metronidazol	Etanol	Reacții disulfiram-*like* (2)
	Fluorouracil	Supresia măduvei osoase (1)
	Warfarină	Hemoragii (2)
Rifampicină	Warfarină	Formarea trombilor (1)
	Contraceptive orale	Sarcină (1)
	Ciclosporină/tacrolimus	Respingere (1)
	Inhibitorii proteazei HIV-1	Creșterea încărcăturii virale, rezistență (1)
	Inhibitorii nonnucleozidici ai revers-transcriptazei	Creșterea încărcăturii virale, rezistență (1)
	Glucocorticoizi	Pierderea efectului steroid (1)
	Metadonă	Simptome de sevraj narcotic (1)
	Digoxină	Nivel subterapeutic al digoxinei(1)
	Itraconazol	Nivel subterapeutic al itraconazolului (1)
	Fenitoină	Pierderea controlului convulsiilor (1)
	Statine	Hipercolesterolemie (1)
	Diltiazem	Nivel subterapeutic al diltiazemului (1)
	Verapamil	Nivel subterapeutic al verapamilului (1)

[a] 1 = o interacțiune foarte bine documentată cu consecințe clinice importante; 2 = o interacțiune de frecvență incertă, dar cu importanță clinică potențială.
[b] Lovastatina și simvastatina sunt cele mai afectate; pravastina și atrovastina sunt mai puțin predispuse efectelor clinice importante.
[c] Antibioticele macrolide și quinupristina/dalfopristina inhibă aceeași enzimă metabolică umană, CYP3A4 și sunt anticipate interacțiuni similare.
[d] Doar ciprofloxacina. Levofloxacina și moxifloxacina nu inhibă metabolismul teofilinei.
Observație: Noi interacțiuni sunt în mod obișnuit raportate după promovare. Consultați cele mai recente informații de prescriere. SNC, sistem nervos central.

TETRACICLINELE

Cea mai importantă interacțiune ce implică tetraciclinele este absorbția redusă când sunt coadministrate cu cationi divalenți și trivalenți, precum antiacide, compuși ionici sau lactate.

SULFONAMIDELE

Sulfonamidele, incluzând TMP-SMX, cresc efectul hipoprotrombinemic al warfarinei prin inhibarea metabolismului acesteia sau prin deplasarea proteinei de legare. Această interacțiune este o cauză relativ obișnuită a hemoragiei la pacienții cărora li se administrează warfarină, iar incidența poate fi în creștere, atât timp cât TMP-SMX este utilizat pentru tratarea infecțiilor comunitare cauzate de SARM.

FLUOROCHINOLONELE

Chelarea tuturor fluorochinolonelor cu cationi divalenți și trivalenți conduce la reducerea semnificativă a absorbției.

Cazuri disparate sugerează că chinolonele pot, de asemenea, potența efectul warfarinei, dar acest efect nu a fost observat în cele mai multe studii controlate. Pacienții care primesc glucocorticoizi prezintă risc crescut de ruptură tendinoasă.

RIFAMPICINA

Rifampicina este un excelent inductor al multor enzime ale citocromului P450 și crește clearance-ul hepatic pentru un număr mare de medicamente. Înainte ca rifampicina să fie prescrisă, la orice pacient, este esențială trecerea în revistă a tuturor medicamentelor administrate concomitent.

METRONIDAZOLUL

S-a raportat că metronidazolul cauzează sindromul disulfiram-*like* la ingestia de alcool. Adevărata frecvență și semnificația acestei reacții sunt necunoscute și slab documentate; totuși, pacienții cărora li se prescrie metronidazol sunt instruiți de obicei să evite alcoolul. Inhibarea metabolismului warfarinei de către metronidazol conduce la creșteri semnificative ale timpului de protrombină.

PROFILAXIA INFECȚIILOR BACTERIENE

Agenții antibacterieni sunt indicați ocazional pentru uzul pacienților fără dovada infecției, dar care au fost sau se așteaptă să fie expuși la patogeni bacterieni în circumstanțe ce constituie risc major de infecție. Principiile de bază ale profilaxiei antimicrobiene sunt următoarele: (1) riscul severității potențiale a infecției trebuie să depășească riscul efectelor secundare ale agentului antibacterian, (2) agentul antibacterian trebuie administrat pentru cea mai scurtă perioadă necesară pentru a preveni infecțiile țintite, (3) agentul antibacterian trebuie administrat înaintea perioadei de risc așteptate (ex. în interval de o oră înainte de incizia intervenției chirurgicale programate) sau cât de repede posibil după contactul cu un individ infectat (ex. profilaxia pentru meningită menigococică).

Tabelul 40-9 enumeră principalele indicații ale profilaxiei antibacteriene la adulți. Tabelul include doar acele indicații larg acceptate, susținute de studii bine realizate sau recomandate de comitete de experți. Profilaxia este, de asemenea, folosită, dar mai puțin acceptată pentru celulita recurentă în asociere cu limfedem, meningita pneumococică recurentă în asociere cu scurgerile de LCR, diareea călătorului, sepsisul cu bacterii Gram-negative asociat cu neutropenie și peritonita bacteriană spontană asociată cu ascitele. Folosirea agenților antibacterieni la copii, pentru prevenirea febrei reumatice este, de asemenea, o practică obișnuită.

Utilizarea majoră a profilaxiei antibacteriene este pentru prevenirea infecțiilor după procedurile chirurgicale. Agenții antibacterieni sunt administrați imediat înaintea procedurii chirurgicale – și, pentru operațiile lungi, și în timpul procedurii – pentru a asigura concentrații medicamentoase crescute în ser și țesuturi în timpul intervenției. Obiectivul este eradicarea bacteriilor cu origine în aerul din sala de operație, în tegumentul echipei medicale sau în flora proprie a pacientului, care pot contamina plaga. În toate procedurile, cu excepția celor colorectale, profilaxia este predominant direcționată împotriva stafilococilor, iar cefazolina este medicamentul cel mai frecvent recomandat. Profilaxia intenționează să prevină infectarea plăgii sau a dispozitivelor implantate, nu toate infecțiile care pot apărea postoperator (ex. ITU sau pneumonie). Profilaxia prelungită (peste 24 de ore) doar modifică flora normală și favorizează infecțiile cu organisme rezistente la agenții antibacterieni folosiți. Eforturile naționale de a reduce infecțiile la locul intervenției chirurgicale au început în 2002 cu Proiectul Prevenției Infecției Chirurgicale (SIPP), sponsorizat de Centers for Medicare și Medicaid Services. S-au desfășurat inițiative suplimentare ale Programului național de îmbunătățire a calității chirurgicale al American College of Surgeons, pentru a caracteriza cele mai bune practici și a reduce infecțiile la locul intervenției.

DURATA TERAPIEI ȘI EȘECUL TERAPEUTIC

Până recent, a existat un interes scăzut pentru stabilirea celei mai potrivite durate a tratamentului; pacienții au fost instruiți să facă o cură de tratament de 7–10 zile pentru infecțiile cele mai obișnuite. Un număr de investigații recente a evaluat durate de terapie mai scurte decât cele aplicate în trecut, inclusiv în tratamentul pacienților cu pneumonie comunitară (5 zile) sau cu pneumonie asociată ventilației mecanice (7 sau 8 zile).

Tabelul 40-10 enumeră infecțiile bacteriene pentru care recomandările ghidurilor privind durata tratamentului au fost stabilite sau pentru care există suficientă experiență clinică în stabilirea duratei tratamentului. Testul final al vindecării unei infecții bacteriene este absența recidivei când terapia este întreruptă. *Recidiva* este definită ca recurența infecției cu un organism identic celui care a cauzat prima infecție. Prin urmare, durata terapiei trebuie să fie în general suficient de mare pentru a preveni recidiva, dar nu excesivă. Extinderea terapiei dincolo de limita eficienței va crește efectele secundare ale medicamentului și va stimula selecția bacteriilor rezistente. Arta tratării infecțiilor bacteriene stă în abilitatea de a determina durata optimă a terapiei pentru infecțiile neacoperite de recomandările ghidurilor. Retratamentul infecțiilor grave, pentru care terapia a eșuat, necesită, de obicei, o cură prelungită (>4 săptămâni) cu combinații de agenți antibacterieni.

STRATEGIILE DE OPTIMIZARE A UTILIZĂRII ANTIMICROBIENELOR

Adesea uzul antibioticelor nu este „rațional" și este ușor de înțeles de ce. Diagnosticul de infecție bacteriană este de

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 40-9

PROFILAXIA INFECȚIILOR BACTERIENE LA ADULȚI

AFECȚIUNE	AGENT ANTIBACTERIAN	TIMPUL SAU DURATA PROFILAXIEI
Nechirurgicale		
Leziuni cardiace puternic susceptibile la endocardită bacteriană (proteze valvulare, endocardită anterioară, defecte congenitale cardiace)	Amoxicilină	Înainte și după proceduri dentare care implică țesutul gingival
Infecții recurente cu *S. aureus*	Mupirocină	5 zile (intranazal)
Contact cu pacienți cu meningită meningococică	Rifampicină	2 zile
Plăgi muşcate[a]	Fluorochinolonă	Doză unică
Cistită recurentă	Amoxicilină/Acid clavulanic (alternative: amoxicilină, doxiciclină sau moxifloxacină)	3- 5 zile
Chirurgicale	Trimetoprim-sulfametoxazol sau o fluorochinolonă sau nitrofurantoin	De 3 ori pe săptămână până la 1 an sau după contact sexual
Sterile (intervenții chirurgicale cardiace, vasculare, neurologice sau ortopedice)	Cefazolină (vancomicină)[b]	Înainte și în timpul procedurii
Oculare	Combinații topice și cefazolină subconjunctival	În timpul și la sfârșitul procedurii
Sterile-contaminate (intervenții chirurgicale la cap și gât, gastroduodenale sau de tract biliar cu risc crescut, cezariană cu risc crescut, histerectomie)	Cefazolină (sau clindamicină pentru cap și gât)	Înainte și în timpul procedurii
Sterile-contaminate (histerectomie vaginală sau abdominală)	Cefazolină sau cefoxitină sau cefotetană sau ampicilină-sulbactam	Înainte și în timpul procedurii
Sterilă-contaminată (intervenție chirurgicală genitourinară cu risc crescut)	Fluorochinolone	Înainte și în timpul procedurii
Sterilă-contaminată (intervenție chirurgicală colorectală sau apendicectomie)	Oral: neomicină plus eritromicină sau metronidazol Parenteral: cefoxitină *sau* cefotetan *sau* cefazolină plus metronidazol *sau* ampicilină-sulbactam	Înainte și în timpul procedurii
Nesterilă[a] (rupturi viscerale)	Cefoxitină sau cefotetan ± gentamicină, clindamicină ± gentamicină sau alte scheme adecvate direcționate pe anaerobi și aerobi Gram-negativi	Înainte și 3-5 zile după procedură
Nesterilă[a] (plăgi traumatice)	Cefazolină	Înainte și 3-5 zile după traumatism

[a] În aceste cazuri, utilizarea agenților antibacterieni constituie de fapt tratamentul infecției, mai degrabă decât profilaxie.
[b] Vancomicina este recomandată doar în instituțiile care au o incidență crescută a infecțiilor cu stafilococi rezistenți la meticilină.

obicei incert, pacienții pot aștepta sau pretinde agenți antimicrobieni în această situație delicată, iar specialiștii doresc să ofere terapie eficientă chiar atunci când cauza rămâne incertă. Mai mult, rata rezistenței pentru mulți patogeni bacterieni este în continuă schimbare și chiar experții pot să nu fie de acord asupra terapiei adecvate sau a semnificației clinice a rezistenței anumitor patogeni. În consecință, cercetătorii raportează că 50% din utilizarea antibioticelor este într-un fel „inadecvată". În afară de aspectul costului financiar al folosirii antibioticelor nenecesare sau scumpe, există costuri mult mai serioase asociate morbidității în exces de la superinfecții, precum boala cu *C. difficile*, reacții adverse medicamentoase, interacțiuni medicamentoase și selecția organismelor rezistente. Este recunoscut din ce în ce mai mult faptul că aceste costuri se adaugă substanțial la cele generale de asistență medicală.

Într-o vreme în care mai puține medicamente antimicrobiene noi intră pe piața mondială față de trecut, s-au scris multe despre creșterea continuă a frecvenței microorganismelor rezistente, cauzele acesteia și soluții. Mesajul pare clar: folosirea agenților antimicrobieni existenți și noi trebuie să fie judicioasă, iar eforturile controlului infecțiilor mai eficient, pentru scăderea sau inversarea tendințelor rezistenței. Expresia *administrare judicioasă a antimicrobienelor* este folosită pentru descrierea noii atitudini privind agenții antibacterieni, care trebuie adoptată pentru a conserva

TABELUL 40-10

DURATA TERAPIEI PENTRU INFECȚIILE BACTERIENE

DURATA TERAPIEI	INFECȚII
Doză unică	Uretrită gonococică, faringită streptococică (benzatin penicilină G), sifilis primar și secundar (benzatin penicilină G)
3 zile	Cistită la femeile tinere, diaree de călătorie sau comunitară
3-10 zile	Pneumonie comunitară (3-5 zile), meningită comunitară (pneumococică sau menigococică), diaree asociată antibioticelor (10 zile), enterită cu *Giardia*, celulită, epididimită
2 săptămâni	Ulcer peptic asociat *Helicobacter pylori*, neurosifilis (penicilină *i.v.*), endocardită streptococică viridans sensibilă la penicilină (penicilină plus aminoglicozid), infecție gonococică diseminată cu artrită, pielonefrită acută, bacteriemie necomplicată cu *S. aureus* asociată cateterului
3 săptămâni	Boala Lyme, artrită septică (nongonococică)
4 săptămâni	Prostatită acută și cronică, endocardită infecțioasă (streptococi rezistenți la penicilină)
> 4 săptămâni	Osteomielită acută și cronică, endocardită cu *S. aureus*, infecție de corp străin (proteză valvulară și infecții articulare), colită pseudomembranoasă recidivantă.

utilitatea lor, iar spitalele trebuie încurajate de organizațiile profesionale să implementeze programe de administrare judicioasă a antimicrobienelor multidisciplinare. Aceste programe sunt concepute să amelioreze calitatea îngrijirii pacientului prin adoptarea celor mai bune practici la nivel local pentru asigurarea că medicamentele antimicrobiene sunt folosite doar când este necesar, în dozajul cel mai potrivit, pe durata cea mai adecvată. Deși unele medicamente antibacteriene mai noi reprezintă incontestabil avantaje importante în terapie, multe nu oferă niciun avantaj în plus față de agenții mai vechi, mai ieftini. Cu excepții rare, medicamentele mai noi sunt de obicei mai puțin eficiente decât antibioticele comparate în studiile controlate, în ciuda „prevalenței crescute a rezistenței", deseori proclamate pentru promovarea avantajelor noilor antibiotice comparativ cu terapiile mai vechi.

Următoarele sugestii au intenția de a oferi ghidaj prin labirintul antibioticelor. În primul rând, este disponibilă evaluarea obiectivă a meritelor medicamentelor noi și vechi. Referințe online, precum web-site-ul Johns Hopkins (*www.hopkins-abxguide.org*) oferă informații actuale și practice privind medicamentele antimicrobiene și schemele de tratament. Ghidurile de practică bazate pe dovezi pentru tratamentul celor mai multe infecții sunt disponibile de la Societatea de Boli Infecțioase din America (*www.idsociety.org*). Mai mult, texte de specialitate precum *Principles and Practice of Infectious Diseases* (Principiile și practica bolilor infecțioase) sunt disponibile online. În al doilea rând, specialiștii trebuie să devină siguri utilizând mai puține medicamente, recomandate de experți independenți și organizații profesionale, și să reziste tentației de a folosi medicamente noi, dacă nu au merite clare. Un agent antibacterian nou cu „un spectru mai larg și potență mai mare" sau cu „un raport concentrație serică/CMI mai mare" nu va fi neapărat mult mai eficient clinic. În al treilea rând, clinicienii trebuie să fie familiarizați cu profilurile sensibilității locale a bacteriilor disponibile prin „antibiogramele" anuale publicate de laboratoarele de microbiologie clinică din spitale. Se poate să nu fie necesară folosirea unui nou medicament cu „activitate îmbunătățită împotriva *P. aeruginosa*" dacă patogenul este rar întâlnit sau dacă își menține sensibilitatea totală la medicamentele mai vechi. În al patrulea rând, o atitudine sceptică privind afirmațiile producătorilor este încă potrivită. De exemplu, frecvențele crescute ale rezistenței la penicilină a *S. pneumoniae* au fost folosite pentru promovarea folosirii medicamentelor cu spectru mai larg, în special a fluorochinolonelor. Totuși, cu excepția pacienților cu meningite, amoxicilina este încă eficientă pentru infecțiile cauzate de aceste tulpini „rezistente la penicilină". În sfârșit, în ceea ce privește tratamentul în ambulatoriu cu medicamente antibacteriene, se depun numeroase eforturi pentru îmbunătățirea folosirii lor. Strategia „rotației" antibioticelor nu s-a dovedit eficientă, dar alte strategii, cum ar fi reducerea duratei terapiei, dau speranțe. Adoptarea altor strategii bazate pe dovezi pentru îmbunătățirea utilizării antimicrobienelor poate fi cel mai bun mod de a menține utilitatea compușilor existenți. De exemplu, tratamentul empiric adecvat al pacienților cu boli grave cu unul sau mai mulți agenți cu spectru larg este important pentru ameliorarea ratei supraviețuirii, dar terapia poate fi deseori simplificată prin înlocuirea cu un agent cu spectru mai îngust sau chiar cu un medicament oral, odată ce rezultatele testelor culturii și sensibilității devin disponibile. Deși există o tentație de înțeles de a nu altera eficiența terapiei empirice cu spectru larg, înlocuirea cu un agent mai specific de îndată ce starea clinică a pacientului s-a îmbunătățit nu compromite rezultatul. O zonă promițătoare și activă a cercetărilor include folosirea curelor mai scurte de terapie antimicrobiană, probabil ghidată de markeri ai infecției, cum ar fi concentrația serică a procalcitoninei. Multe antibiotice, care odată erau administrate 7-14 zile, pot fi administrate 3-5 zile fără pierderea aparentă a eficacității și fără creșterea ratei recidivelor

Scanned with OKEN Scanner

(Tabelul 40-10). Duratele mai scurte de terapie, odată ce s-au dovedit la fel de eficiente ca duratele mai lungi, oferă oportunitatea scăderii folosirii generale a medicamentului și pot conduce la scăderea rezistenței. Adoptarea de noi ghiduri pentru terapia în cure mai scurte nu va submina grija pentru pacient, multe complicații și cheltuieli nenecesare vor fi evitate, iar durata de viață utilă acestor medicamente valoroase va fi probabil extinsă.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 41

CHIMIOTERAPIA ANTIVIRALĂ (EXCLUSIV MEDICAȚIA ANTIRETROVIRALĂ)

Lindsey R. Baden ■ Raphael Dolin

Sfera terapiei antivirale – atât numărul medicamentelor antivirale, cât și cunoștințele noastre privind utilizarea optimă a acestora –, istoric vorbind, a rămas în urma terapiei antibacteriene, dar a progresat semnificativ în ultimii ani prin medicamente noi pentru mai multe infecții virale. Dezvoltarea medicamentelor antivirale ridică anumite provocări. Virusurile se replică intracelular și deseori implică enzimele, macromoleculele și organitele celulei gazdă pentru sintezele particulelor virale. Prin urmare, componentele antivirale folosite trebuie să diferențieze funcțiile gazdei de cele virale cu un grad crescut de specificitate; agenții fără asemenea selectivitate sunt probabil mult prea toxici pentru uz clinic.

Un progres semnificativ a fost realizat și în dezvoltarea evaluărilor de laborator care ajută clinicienii în utilizarea corectă a medicației antivirale. Evaluările fenotipice și genotipice pentru rezistența la medicația antivirală au devenit mai larg disponibile, iar corelațiile dintre rezultatele de laborator și cele clinice sunt mai bine definite. De o importanță particulară a fost dezvoltarea metodelor cu specificitate și sensibilitate crescute, care măsoară concentrația virusului în sânge (*încărcătura virală*) și permit evaluarea directă a efectului antiviral al schemei de medicamente administrate la locul gazdei. Măsurarea încărcăturii virale a fost utilă în recunoașterea riscului de progresie a bolii la pacienții cu anumite infecții virale și identificarea pacienților cărora chimioterapia antivirală le poate aduce beneficiile cele mai mari. Asemenea oricărui test de laborator *in vitro*, rezultatele sunt foarte dependente de (și probabil variază odată cu) tehnicile de laborator utilizate.

Informațiile privind farmacocinetica anumitor medicamente antivirale, în particular în diverse cazuri clinice, sunt limitate. Testul de măsurare a concentrației acestor medicamente, în special a fragmentelor active din celule, sunt în primul rând proceduri de cercetare și nu sunt disponibile pe scară largă clinicienilor. Astfel, există relativ puține ghiduri pentru ajustarea dozelor agenților antivirali pentru maximizarea activității antivirale și minimizarea toxicității. În consecință, uzul clinic al medicamentelor antivirale trebuie însoțit de multă vigilență privind efectele adverse neanticipate.

Ca și în cazul altor infecții, cursul infecțiilor virale este profund afectat de interacțiunea patogenului cu un set complex de mecanisme de apărare a gazdei. Prezența sau absența imunității preexistente, abilitatea de a iniția răspunsuri imune mediate umoral și/sau celular și stimularea imunității înnăscute sunt determinanți importanți ai rezultatului infecțiilor virale. Când agenții antivirali sunt utilizați sau evaluați, trebuie luat în considerare statusul apărării gazdei.

Ca în orice terapie, folosirea optimă a compușilor antivirali necesită diagnostic specific și în timp util. Pentru câteva infecții virale, precum herpes zoster, manifestările clinice sunt caracteristice, astfel încât diagnosticul poate fi stabilit doar pe bază clinică. Pentru alte infecții virale, cum ar fi gripa A, informația epidemiologică (documentarea unui focar la nivel comunitar) poate fi folosită pentru un diagnostic prezumptiv cu un grad crescut de acuratețe. În orice caz, pentru cele mai multe dintre infecțiile virale remanente, inclusiv encefalita cu herpes simplex, infecțiile cu citomegalovirus, altele decât retinitele și infecțiile enterovirale, diagnosticul nu poate fi stabilit cu certitudine doar pe bază clinică. Pentru asemenea infecții, tehnicile diagnostice virale rapide sunt de mare importanță. Un progres considerabil a fost realizat, de asemenea, în ultimii ani, în dezvoltarea unor astfel de teste, în prezent disponibile pe scară largă, pentru un număr de infecții virale.

În ciuda complexității, eficacitatea multor compuși antivirali a fost clar stabilită în studii riguros efectuate și controlate. Așa cum este rezumat în **Tabelul 41-1**, acest capitol trece în revistă medicamentele antivirale aprobate în prezent sau care probabil vor fi luate în considerare pentru aprobare în viitorul apropiat pentru uzul împotriva infecțiilor virale, altele decât cele cauzate de HIV.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 41-1

CHIMIOTERAPIA ȘI CHIMIOPROFILAXIA ANTIVIRALĂ

INFECȚIE	MEDICAMENT	CALE DE ADMINISTRARE	DOZAJ	OBSERVAȚII
Gripa A și B: Tratament	Oseltamivir	Orală	Adulți: 75 mg × 2/zi × 5 zile Copii: 1-12 ani: 30-75 mg × 2/zi, în funcție de greutate[a], × 5 zile	Când încep, în primele 2 zile de la debut, în boli necomplicate, zanamivir și oseltamivir reduc durata simptomelor cu 1,0-1,5, respectiv, 1,3 zile. Eficiența lor în prevenția sau tratamentul complicațiilor este neclară, deși anumite teste sugerează că oseltamivirul poate reduce frecvența complicațiilor tractului respirator și spitalizările. Efectele secundare ale oseltamivirului de greață și vomă pot fi reduse ca frecvență prin administrarea medicamentului cu mâncare. Zanamivir poate exacerba bronhospasmul la pacienții cu astm. Amantadina și rimantadina nu sunt recomandate în folosirea de rutină, dacă nu se cunoaște sensibilitatea la antivirale, din cauza rezistenței larg răspândite a virusurilor A/H3N2 din 2005-2006 și a virusurilor pandemice A/H1N1 în 2009-2010. Eficacitatea lor în tratamentele bolilor necomplicate cauzate de virusuri sensibile a fost similară celei a inhibitorilor neuraminidazei.
	Zanamivir	Inhalare orală	Adulți și copii ≥ 7 ani: 10 mg × 2/zi × 5 zile	
	Amantadină[b]	Orală	Adulți: 100 mg zilnic sau × 2/zi × 5-7 zile Copii 1-9 ani: 5 mg/kg zilnic (maximum 150 mg/zi) × 5-7 zile	
	Rimantadină[b]	Orală	100 mg zilnic sau × 2/zi × 5-7 zile la adulți	
Gripa A și B: Profilaxie	Oseltamivir	Orală	Adulți: 75 mg/zi Copii ≥ 1an: 30-75 mg/zi, în funcție de greutate[a]	Profilaxia trebuie continuată pe durata expunerii și poate fi administrată simultan cu vaccinul inactivat. Cu excepția cazurilor în care sensibilitatea tulpinilor este cunoscută, nici amantadina, nici rimantadina nu se recomandă de obicei pentru profilaxie sau terapie.
	Zanamivir	Inhalare orală	Adulți și copii ≥ 5 ani: 10 mg/zi	
	Amantadină[b] sau rimantadină[b]	Orală	Adulți: 200 mg/zi Copii 1-9 ani: 5 mg/kg pe zi (maximum 150 mg/zi)	
Infecția cu VSR	Ribavirină	Particule mici de aerosol[c]	Administrare 12-18 ore/zi din rezervorul care conține 20 mg/mL × 3-6 zile	Folosirea ribavirinei necesită „atenție" în tratamentul nou-născuților sau a copiilor mici spitalizați cu pneumonie cu VSR și bronșiolită, conform Academiei Americane a Pediatrilor.
Boala CMV	Ganciclovir	*i.v.*	5 mg/kg x × 2/zi × 14-21 zile; apoi 5 mg/kg pe zi ca doză de întreținere	Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet și cidofovir sunt aprobate pentru tratamentul retinitei CMV la pacienții cu SIDA. Sunt, de asemenea, folosite pentru colită, pneumonie, sau sindromul „de slăbire" asociat cu CMV și pentru prevenirea bolii CMV la primitorii de transplant.
	Valganciclovir	Orală	900 mg × 2/zi × 21 zile; apoi 900 mg/zi ca doză de întreținere	Valganciclovir a înlocuit în mare parte ganciclovirul oral și este folosit frecvent în locul ganciclovirului *i.v.*
	Foscarnet	*i.v.*	60 mg/kg la fiecare 8 ore × 14-21 zile; apoi 90-120 mg/kg pe zi ca doză de întreținere	Foscarnet nu este mielosupresiv și este activ împotriva herpesvirusurilor rezistente la aciclovir și ganciclovir.
	Cidofovir	*i.v.*	5mg/kg o dată săptămânal × 2 săptămâni, apoi o dată în fiecare săptămână; administrat cu probenecid și hidratare	

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 41-1

CHIMIOTERAPIA ȘI CHIMIOPROFILAXIA ANTIVIRALĂ *(CONTINUARE)*

INFECȚIE	MEDICAMENT	CALE DE ADMINISTRARE	DOZAJ	OBSERVAȚII
	Fomivirsen	Intravitros	330 mg în zilele 1 și 15, urmate de 330 mg lunar ca întreținere	Fomivirsen a redus rata progresiei retinitei CMV la pacienții la care alte scheme au eșuat sau nu au fost tolerate. Forma majoră de toxicitate este inflamația oculară.
Varicelă: Gazdă imunocompetentă	Aciclovir	Orală	20 mg/kg (maximum 800 mg) de 4 sau 5 ori pe zi × 5zile	Tratamentul conferă beneficii clinice modeste când este administrat la 24 ore după debutul eritemului.
	Valaciclovir	Orală	Copiii 2-18 ani: 20 mg/kg de trei ori pe zi, nu se depășește 1g × 5 zile	
Varicelă: Gazdă imunocompromisă	Aciclovir	*i.v.*	10mg/kg la fiecare 8 ore × 7 zile	Schimbarea cu valaciclovir oral poate fi luată în calcul de îndată ce febra a scăzut, dacă nu există dovezi ale implicării viscerale.
Encefalită cu herpes simplex	Aciclovir	*i.v.*	10mg/kg la fiecare 8 ore × 14-21 zile	Rezultatele sunt optime când terapia este inițiată precoce. Unele autorități recomandă tratament timp de 21 de zile pentru prevenirea recidivelor.
Herpes simplex neonatal	Aciclovir	*i.v.*	20 mg/kg la fiecare 8 ore × 14-21 de zile	Morbiditatea mare este frecventă, în ciuda terapiei. A fost sugerată administrarea orală prelungită după inițierea terapiei *i.v.*, din cauza sechelelor pe termen lung asociate cu recidivele cutanate ale infecției VHS.
Herpes simplex genital: primar (tratament)	Aciclovir	*i.v.*	5mg/kg la fiecare 8 ore × 5-10 zile	Calea *i.v.* este preferată în infecțiile suficient de severe pentru a justifica spitalizarea sau cu complicații neurologice.
		Orală	400 mg × 3/zi sau 200 mg × 5/zi × 7-10 zile	Calea orală este preferată pentru pacienții a căror stare nu justifică spitalizarea. Trebuie menținută hidratarea adecvată.
		Topică	unguent 5%; 4-6 aplicări zilnice × 7-10 zile	Folosirea topică – suplimentată în mare măsură cu terapia orală – poate înlătura administrarea sistemică la gravide. Simptomele sistemice și zonele netratate nu sunt afectate.
	Valaciclovir	Orală	1 g × 2 /zi × 7-10 zile	Valaciclovirul pare să fie la fel de eficient ca aciclovirul, dar poate fi administrat cu frecvență mai mică.
	Famciclovir	Orală	250 mg × 3/zi × 7-10 zile[c]	Farmciclovirul pare să fie similar ca eficacitate aciclovirului.
Herpes simplex genital: recurent (tratament)	Aciclovir	Orală	400 mg × 3/zi sau 800 mg × 3/zi × 5 zile	Efectul clinic este modest și este îmbunătățit dacă terapia este inițiată precoce. Tratamentul nu afectează rata de recurență.
	Famciclovir	Orală	125 mg × 3/zi × 5 zile sau 1000 mg × 2/zi × 1 zi	
	Valaciclovir	Orală	500 mg × 3/zi sau 1 g × 1/zi × 5 zile	
Herpes simplex genital: recurent (supresie)	Aciclovir Valaciclovir Famciclovir	Orală Orală Orală	400 mg × 2/zi 500-1000 mg/zi 250 mg × 2/zi	Terapia supresoare este recomandată numai pentru pacienții cu cel puțin 6-10 recurențe pe an. Ocazional are loc „breșa" și apare diseminarea simptomatică a virusului. Necesitatea terapiei supresoare trebuie reevaluată după 1 an. Supresia cu valaciclovir reduce transmiterea VHS genital în rândul cuplurilor discordante.

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 41-1

CHIMIOTERAPIA ȘI CHIMIOPROFILAXIA ANTIVIRALĂ *(CONTINUARE)*

INFECȚIE	MEDICAMENT	CALE DE ADMINISTRARE	DOZAJ	OBSERVAȚII
Herpes simplex cutaneomucos la gazdă imunocompromisă: tratament	Aciclovir	*i.v.*	5mg/kg la fiecare 8 ore × 7-14 zile	Alegerea căii *i.v.* sau orale și durata terapiei depind de severitatea infecției și de capacitatea pacientului de a lua medicație orală. Tratamentul oral sau *i.v.* a înlocuit terapia topică, cu excepția leziunilor mici, cu acces ușor. Foscarnet este utilizat pentru virusurile rezistente la aciclovir.
		Orală	400 mg de 5 ori pe zi × 10-14 zile	
		Topică	Unguent 5%; 4-6 aplicații zilnic × 7 zile sau până la vindecare	
	Valaciclovir	Orală	1 g × 3/zi × 7-10 zile[c]	
	Famciclovir	Orală	500 mg × 2/zi × 7-10 zile[d]	
Herpes simplex cutaneomucos la gazdă imunocompromisă: prevenirea recurenței în timpul imunosupresiei intense	Aciclovir	Orală	400 mg de 2-5 ori zilnic sau 800 mg × 2/zi	Tratamentul este administrat în perioadele când este așteptată imunosupresia intensă – ex. în timpul chimioterapiei antitumorale sau după transplant – și se continuă de obicei 2-3 luni.
		i.v.	5mg/kg la fiecare 12 ore	
	Valaciclovir	Orală	500 mg până la 1 g × 2-3/zi	
	Famciclovir	Orală	500 mg × 2/zi[c]	
Herpes simplex orolabial (recurent)[e]	Penciclovir	Topic	cremă 1% aplicată la fiecare 2 ore în timpul stării de veghe × 4 zile	Tratamentul scurtează timpul de vindecare și durata simptomelor (comparat cu placebo).
	Valaciclovir	Orală	2 g la fiecare 12 ore × 1 zi	Terapia începută la cel mai precoce simptom reduce durata bolii cu o zi.
	Famciclovir[c]	Orală	1500 mg o dată sau 750 de două ori × 1 zi	Terapia începută în prima oră de la prodrom scade timpul de vindecare cu 1,8-2,2 zile.
	Docosanol[f]	Topică	cremă 10% de 5 ori pe zi până la vindecare	Aplicarea de la simptomele inițiale reduce timpul de vindecare cu o zi.
Keratită cu herpes simplex	Trifluridină	Topică	1 picătură de soluție 1% oftalmică la fiecare 2 ore în starea de veghe (maximum 9 picături zilnic)	Terapia trebuie administrată după consultarea oftalmologului.
	Vidarabină	Topică	1,3 cm de unguent oftalmic 3% de 5 ori pe zi	
Herpes zoster; gazdă imunocompetentă	Valaciclovir	Orală	1g × 3/zi × 7 zile	Valaciclovir poate fi mai eficient decât aciclovirul pentru diminuarea durerii; altfel, are eficiență similară asupra leziunilor cutanate și trebuie administrat în decursul a 72 de ore de la debutul eritemului
	Famciclovir	Orală	500 mg la fiecare 8 ore × 7 zile	Durata nevralgiei postherpetice este mai scurtă decât cu placebo. Famciclovir a demonstrat eficacitate per total similară cu cea a aciclovirului într-un studiu comparativ. Trebuie administrat în ≤72 de ore după debutul eritemului.
	Aciclovir	Orală	800 mg de 5 ori pe zi × 7-10 zile	Aciclovir determină rezoluția mai rapidă a leziunilor tegumentare decât placebo și oferă o anumită diminuare a simptomelor acute dacă se administrează în decursului a 72 de ore de la debutul eritemului. Combinat cu doze reduse treptat de prednison, aciclovir ameliorează rezultatele privind calitatea vieții.

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 41-1

CHIMIOTERAPIA ŞI CHIMIOPROFILAXIA ANTIVIRALĂ *(CONTINUARE)*

INFECŢIE	MEDICAMENT	CALE DE ADMINISTRARE	DOZAJ	OBSERVAŢII
Herpes zoster: gazdă imunocompromisă	Aciclovir	*i.v.*	10 mg/kg la fiecare 8 ore × 7 zile	Eficienţa în zoster localizat este cel mai puternic marcată când tratamentul este administrat precoce. Foscarnet poate fi folosit pentru infecţiile cu VVZ rezistente la aciclovir.
		Orală	800 mg de 5 ori pe zi × 7 zile	
	Famciclovir	Orală	500 mg × 3/zi × 10 zile[c]	
Herpes zoster oftalmic	Aciclovir	Orală	600-800 mg de 5 ori pe zi × 10 zile	Tratamentul reduce complicaţiile oculare, inclusiv keratita ocular şi uveita.
	Valaciclovir	Orală	1g × 3/zi × 7 zile	
	Famciclovir	Orală	500 mg × 3/zi × 7 zile	
Condiloame acuminate	IFN-α2b	Intralezional	1 milion de unităţi per nev (maximum 5) de trei ori săptămânal × 3 săptămâni	Tratamentul intralezional determină frecvent regresia nevilor, dar leziunile reapar adeseori. Administrarea parenterală poate fi utilă când leziunile sunt numeroase.
	IFN-αn3	Intralezional	250.000 unităţi per nev (maximum 10) de 2 ori săptămânal × până la 8 săptămâni	
Hepatită cronică B	IFN-α2b	s.c.	5milioane de unităţi zilnic sau 10 milioane de unităţi de 3 ori săptămânal × 16-24 săptămâni	AgHbe şi ADN sunt eliminate în 33-37% din cazuri. Se observă, de asemenea, şi ameliorare histopatologică.
	IFN-α2a pegilat	s.c.	180 µg săptămânal × 48 de săptămâni	Nivelul ALT revine la normal la 39% din pacienţi şi ameliorarea histologică apare la 38%.
	Lamivudină	Orală	100 mg/zi × 12-18 săptămâni; 150 mg × 2/zi ca parte a terapiei pentru infecţia HIV	Monoterapia cu lamivudină este bine tolerată şi eficientă în reducerea nivelului de ADN VHB, normalizarea nivelului de ALT şi ameliorarea histopatologiei. În orice caz, rezistenţa se dezvoltă la 24% din primitori când lamivudina este folosită ca monoterapie timp de 1 an.
	Adefovir dipivoxil	Orală	10 mg/zi × 48 săptămâni	Revenirea la nivelul ALT normal este documentată la 48-72% din primitori şi ameliorarea histopatologiei hepatice la 53-64%. Adefovir este eficient în hepatitele B rezistente la lamivudină. Funcţia renală trebuie monitorizată.
	Entecavir	Orală	0,5 mg/zi × 48 de săptămâni (1mg/zi dacă HBV este rezistentă la lamivudină)	Normalizarea ALT este observată la 68-78% din primitori şi pierderea AgHbe la 21%. Entecavir este activ împotriva VHB rezistent la lamivudină.
	Telbivudină	Orală	600 mg/zi × 52 de săptămâni	ADN VHB este redus de >5 log 10 copii/mL în cursul normalizării nivelului ALT la 74-44% din pacienţi şi ameliorarea histopatologiei la 65-67%. Rezistenţa se dezvoltă la 9-22% din pacienţi după 2 ani de terapie. Pot apărea niveluri crescute de CPK şi miopatie.
	Tenofovir	Orală	300 mg/zi × 48 de săptămâni	Nivelurile ALT revin la normal la 28-76% din pacienţi, iar histologia se ameliorează la 72-74%. Rezistenţa este neobişnuită până la 2 ani de la terapie.
Hepatită cronică C	IFN- α2a sau IFN-α2b	s.c.	3 milioane unităţi de trei ori săptămânal × 12-24 de luni	RVS este observat la 20-30% din pacienţi. Sunt observate şi normalizarea nivelului ALT şi ameliorarea histopatologiei hepatice.

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 41-1

CHIMIOTERAPIA ȘI CHIMIOPROFILAXIA ANTIVIRALĂ *(CONTINUARE)*

INFECȚIE	MEDICAMENT	CALE DE ADMINISTRARE	DOZAJ	OBSERVAȚII
	IFN-α2b/ ribavirină	s.c. (IFN) oral (ribavirină)	3 milioane unități de trei ori săptămânal (IFN)/1000- 1200 mg zilnic (ribavirin) × 6-12 luni	Terapia combinată determină RVS la până la 40-50% din primitori.
	IFN-α2b pegilat	s.c.	1,5 μg săptămânal × 48 săptămâni	Clearence-ul lent al IFN pegilat față de IFN standard permite administrarea o dată pe lună. Formulările pegilat par superioare celor standard ca eficacitate, deopotrivă ca monoterapie și în asociere cu ribavirină, și au înlocuit în mare măsură IFN standard în tratamentele hepatitei C. RVS a fost observat la 43-51% din pacienții infectați cu genotip 1 și la 76-82% din cei infectați cu genotip 2 sau 3.
	IFN-α2a pegilat	s.c.	180 μg săptămânal × 48 săptămâni	
	IFN- α2b pegilat/ ribavirină	SC(IFN)/ oral (ribavirină)	1,5 μg/kg săptămânal (IFN) 800-1400 mg zilnic (ribavirină) × 24-48 săptămâni	
	IFN-α2a apegilat/ ribavirin	SC(IFN)/oral (ribavirină)	180 μg săptămânal (IFN)/800- 1200 mg zilnic (ribavirină) × 24-48 săptămâni	
	IFN-alfacon	s.c.	9-15 μg de trei ori săptămânal × 6-12 luni	Dozele de 9 și 15 μg sunt echivalente dozelor IFN-α2a și IFN-α2b de 3 milioane de unități, respectiv 5 milioane.
Hepatită cronică D	IFN-α2a sau IFN-α2b	s.c.	9 milioane de unități de trei ori săptămânal × 12 luni	Eficacitatea totală și schema și durata terapiei optime nu au fost stabilite. Rata de răspuns a variat în studiile realizate.
	IFN-α2b pegilat	s.c.	1,5 μg săptămânal × 48 de săptămâni	
	IFN-α2a pegilat	s.c.	180 μg săptămânal × 48 de săptămâni	

[a] Pentru recomandări detaliate despre greutate și pentru copii ≥1 an, vedeți *www.cdc.gov/flu.professionals/antivirals/ summary-clinicians.htm.*
[b] Amantadina și rimantadina nu sunt recomandate ca uz de rutină, din cauza rezistenței crescute a virusurilor A/H3N2 și virusurilor pandemice A/H1N1 în 2009-2010. Utilizarea lor trebuie avută în vedere dacă se restabilește sensibilitatea.
[c] Neaprobat de FDA pentru această indicație.
[d] Aprobat de FDA pentru tratamentul indivizilor infectați cu HIV.
[e] Aciclovir suspensie (15 mg/kg *p.o.* până la maximum 200 mg per doză) administrat 7 zile a fost raportat ca eficient în tratamentul gingivostomatitei herpetice la copii.
[f] Ingredient activ: alcool benzilic. Disponibil cu rețetă.
Abrevieri: ALT, alanin aminotransferază; CMV, citomegalovirus; CPK, creatinin-fosfokinază; AgHBe, antigenul hepatitei Be; VHB, virusul hepatitic B, VHS, virusul herpes simplex; IFN, interferon; VSR, virusul sincițial respirator; RSV, răspuns viral susținut; UV, ultraviolete; VZV, virusul varicela zoster.

MEDICAȚIA ANTIVIRALĂ ACTIVĂ ÎMPOTRIVA INFECȚIILOR RESPIRATORII (VEZI ȘI CAP. 13)

ZANAMIVIRUL, OSELTAMIVIRUL ȘI PERAMIVIRUL

Zanamivirul și oseltamivirul sunt inhibitorii enzimei virale gripale neuraminidaza, esențială pentru eliberarea virusului din celulele infectate și răspândirea ulterioară de-a lungul tractului respirator al gazdei infectate. Enzima scindează grupările de acid sialic terminal și astfel distruge receptorii celulari de care se atașează hemaglutinina virală. Zanamivirul și oseltamivirul sunt analogi ai stării de tranziție a acidului sialic și sunt foarte activi și inhibitori specifici ai neuraminidazei virusurilor gripale A și B. Activitatea antineuraminidazică a celor două medicamente este similară, deși zanamivir are oarecum activitate *in vitro* mai mare împotriva gripei B. Atât zanamivirul, cât și oseltamivirul acționează prin inhibarea competitivă și reversibilă a locului activ al neuraminidazelor virale gripale A și B și au efect relativ mic asupra enzimelor celulelor mamifere.

Oseltamivir fosfat este un precursor etil ester care este convertit la oseltamivir carboxilat de esteraze în ficat. Oseltamivirul administrat oral are biodisponibilitate > 60% și timp de înjumătățire plasmatic de 7-9 ore. Medicamentul este excretat nemetabolizat, în primul rând de rinichi. Zanamivirul are biodisponibilitate orală mică și este administrat oral prin inhalatoare. Prin această cale, aproximativ 15% din doză este depusă în tractul respirator inferior și sunt detectate niveluri plasmatice scăzute ale medicamentului.

Zanamivirul inhalator oral este în general bine tolerat, deși pot apărea exacerbări ale astmului. Toxicitățile cel mai frecvent întâlnite la administrarea orală a oseltamivirului sunt greața, disconfortul gastrointestinal și (mai puțin comună) voma. Disconfortul gastrointestinal este de obicei tranzitor și este mai puțin probabil, dacă medicamentul este administrat cu mâncare. Evenimentele neuropsihiatrice (delir, automutilare) s-au raportat la copiii care au luat oseltamivir, în primul rând în Japonia. O formulă *i.v.* a zanamivirului este în curs de dezvoltare și este disponibilă de la GlaxoSmith Kline, ca parte din studii clinice.

Zanamivirul inhalator și oseltamivirul oral au fost eficiente în tratamentul gripei A și B care apare natural, necomplicată, la adulții altfel sănătoși. În studii controlate placebo, boala a fost scurtată cu 1-1,5 zile de terapie cu oricare dintre aceste medicamente când tratamentul este administrat în decursul a două zile de la debut. Analizele reunite din studiile clinice ale oseltamivirului sugerează că tratamentul poate reduce probabilitatea spitalizării și a anumitor complicații ale tractului respirator, asociate cu gripa (Cap. 13). Zanamivirul administrat inhalator o dată pe zi sau oseltamivirul oral o dată pe zi pot oferi profilaxie împotriva bolilor asociate gripei A și gripei B, documentate în laborator.

Rezistența la inhibitorii neuraminidazei se poate dezvolta prin modificări ale enzimei virale neuraminidază, ale hemaglutaminei care o face mult mai rezistentă la acțiunea neuraminidazei sau prin ambele mecanisme. Tulpinile rezistente la oseltamivir – cel mai obișnuit prin mutație H275Y, care conduce la schimbarea histidinei cu tirozină la reziduul neuroaminidazei – rămân sensibile la zanamivir. Anumite mutații împărtășesc rezistență atât la oseltamivir, cât și la zanamivir (ex. 1223R, care conduce la schimbarea izoleucinei cu arginină). Deoarece mecanismele acțiunii inhibitorilor neuraminidazei diferă de acelea ale adamantanilor (vezi mai jos), zanamivir și oseltamivir sunt activi împotriva tulpinilor de virus gripal A rezistente la amantadină și rimantadină.

Utilizarea adecvată a agenților antivirali împotriva virusurilor gripale depinde de cunoașterea tiparelor de rezistență a virusurilor circulante. De exemplu, în sezonul gripal 2008-2009, virusurile gripale circulante A/H1N1, deși sensibile la zanamivir, au fost rezistente la oseltamivir. Mai mult, virusurile pandemice A/H1N1 care au circulat în 2009-2010 au rămas sensibile la zanamivir și oseltamivir, cu puține excepții în ultimul caz. Informațiile recente ale tiparelor de rezistență la medicamentele antivirale sunt disponibile la Centrele de Control și Prevenire a bolilor (CDC) pe *www.cdc.gov/flu*.

Zanamivirul și oseltamivirul au fost aprobate de FDA pentru tratamentul gripei la adulți și la copiii (cei ≥ 7 ani pentru zanamivir și cei ≥ 1 an pentru oseltamivir) simptomatici ≤ 2 zile. Oseltamivir este aprobat pentru profilaxia gripei la persoanele ≥ 1 an și zanamivir la persoanele ≥ 5 ani (Tabelul 41-1). Recomandările ghidurilor pentru utilizarea oseltamivirului la copii <1 an pot fi accesate pe site-ul CDC, așa cum s-a menționat în nota de subsol a Tabelului 41-4.

Peramivirul, un inhibitor al neuraminidazei aflat în cercetări, ce poate fi administrat intravenos la pacienții pentru care o asemenea intervenție este considerată necesară, este disponibil, ca parte a studiilor clinice, prin BioCryst Pharmaceuticals. Virusurile rezistente la oseltamivir prezintă în general sensibilitate redusă la peramivir.

AMANTADINA ȘI RIMANTADINA

Amantadina și compusul înrudit, rimantadina, sunt amine simetrice primare cu activitate antivirală limitată asupra virusurilor gripale A. Amantadina și rimantadina s-au arătat eficiente în profilaxia și tratamentul infecțiilor gripale A la persoanele cu vârsta >45 de ani. Frecvența crescută a rezistenței la aceste medicamente a fost observată în timpul virusurilor A/H3N3 în sezonul gripal 2005-2006 și a continuat să fie observată în 2008-2009. Virusurile pandemice A/H1N1, care au circulat în 2009-2010, au fost, de asemenea, rezistente la amantadină și rimantadină. Prin urmare, acești agenți nu mai sunt recomandați pentru uz decât dacă există sensibilitate a tulpinii gripale A, în acest caz putând fi luată în considerare folosirea lor. Amantadina și rimantadina acționează prin inhibarea funcției canalului ionic a proteinei matriciale gripale A M2, de care depinde acoperirea virusului. O substituție a unui singur aminoacid la locurile critice ale proteinei M2 poate conduce la un virus rezistent la amantadină și rimantadină.

Amantadina și rimantadina și-au demonstrat eficiența în profilaxia gripei A în studiile la scară largă pe adulți tineri și în studii mai puțin extinse pe copii și persoane vârstnice. În asemenea studii, au fost observate rate de eficacitate de 55-80% în prevenirea bolii pseudogripale și chiar mai mari când au fost calculate ratele de atac specific ale virusului. Amantadina și rimantadina s-au dovedit eficiente în tratamentul infecției gripale A în studii care implică predominant adulți tineri și, într-o măsură mai mică, copii. Administrarea acestor compuși în 24-72 de ore de la debutul bolii a condus la reducerea duratei semnelor și simptomelor cu 50%, comparativ cu primitorii placebo. Efectul asupra semnelor și simptomelor bolii este superior celui avut de agenții antipiretici-analgezici uzual folosiți. Sunt disponibile doar raportări empirice privind eficacitatea amantadinei și rimantadinei în prevenirea complicațiilor gripei (ex. pneumonie).

Amantadina și rimantadina sunt disponibile doar în formule orale și sunt administrate obișnuit la adulți o dată sau de două ori pe zi, cu un dozaj de 100-200 mg/zi. În ciuda similarităților structurale, cei doi compuși au farmacocinetică diferită. Amandatina nu este metabolizată și este excretată aproape în întregime de rinichi, cu timp de înjumătățire de 12-17 ore și concentrație plasmatică de vârf de 0,4 μg/mL. În schimb, rimantadina este în mare parte metabolizată la derivați hidroxalați și are timp de înjumătățire de 30 de ore. Doar 30-40% din doza de rimantadină administrată oral

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

este recuperată în urină. Nivelul plasmatic de vârf al rimantadinei este aproximativ jumătate din cel al amantadinei, dar rimantadina este concentrată în secrețiile respiratorii într-o măsură mai mare decât amantadina. Pentru profilaxie, compușii trebuie administrați zilnic pe perioada de risc (durata expunerii). Pentru terapie, amantadina sau rimantadina sunt în general administrate 5-7 zile.

Deși acești compuși sunt în general bine tolerați, 5-10% din primitorii de amantadină experimentează efecte secundare ușoare asupra sistemului nervos central, constând în primul rând în amețeală, anxietate, insomnie și dificultăți de concentrare. Aceste efecte sunt rapid reversibile în momentul încetării administrării medicației. La o doză de 200 mg/zi, rimantadina este mai bine tolerată decât amantadina; într-un studiu la scară largă pe adulți tineri, efectele adverse nu au fost mai frecvente în rândul primitorilor de rimantadină comparativ cu cei din grupul placebo. Au fost raportate convulsii și agravarea insuficienței cardiace congestive la pacienții tratați cu amantadină, deși nu s-a stabilit o legătură cauzală. Dozajul amantadinei trebuie redus la 100 mg/zi la pacienții cu insuficiență renală (rata clearance-ului creatininei [Cr_{Cl}] <50 mL/min) și la persoanele vârstnice. La pacienții cu Cr_{Cl}< 10mL/min și cei vârstnici trebuie folosită o doză de rimantadină de 100 mg/zi.

RIBAVIRINA

Ribavirina este un analog nucleozidic sintetic care inhibă o gamă largă de ARN și ADN viral. Mecanismul său de acțiune nu este definit complet și poate fi diferit pentru diverse grupuri de virusuri. Ribavirina-5'-monofosfat blochează conversia inozin-5'-monofosfat la xantozin-5'-monofosfat și interferează cu sinteza guanin nucleotidelor, ca și cu cea a ARN și ADN. Ribavirina-5'-monofosfat, inhibă, de asemenea captarea ARN mesager specific virusului în anumite sisteme virale.

Ribavirina administrată ca particule mici de aerosoli la copiii mici spitalizați cu infecție cu VSR a fost benefică din punct de vedere clinic și a îmbunătățit oxigenarea în anumite studii (7 din 11). Deși ribavirina a fost aprobată pentru tratamentul nou-născuților spitalizați cu infecție cu virusul sincițial respirator (VSR), Academia Americană a Pediatrilor a recomandat ca folosirea sa să fie luată în calcul mai degrabă pe motive individuale decât ca alegere de rutină. Ribavirina aerosoli a fost administrată la copii mai mari și la adulți (inclusiv la pacienți cu imunosupresie) cu infecție severă cu VSR și virus paragripal și la copiii mai mari și la adulții cu infecții gripale A și B, dar beneficiul tratamentului, dacă există, este neclar. În infecțiile cu VSR la pacienții imunosupresați, ribavirina este deseori administrată în combinație cu imunoglobuline anti-VSR.

Ribavirina administrată oral nu a fost eficientă în tratamentul infecțiilor virale gripale A. Ribavirina *i.v.* sau orală a redus rata de mortalitate în rândul pacienților cu febră Lassa; a fost în mod particular eficientă în această privință când a fost administrată în primele 6 zile de boală. Ribavirina *i.v.* a fost raportată cu beneficiu clinic în tratamentul febrei hemoragice cu sindrom renal cauzat de hantavirus și ca terapie pentru febra hemoragică argentiniană. Ribavirina orală a fost, de asemenea, recomandată, pentru tratamentul și profilaxia febrei hemoragice de Congo-Crimeea. Un studiu deschis a sugerat că ribavirina orală poate fi benefică în tratamentul encefalitei cu virus Nipah. Folosirea ribavirinei *i.v.* la pacienții cu sindrom pulmonar cu hantavirus din Statele Unite nu a fost asociată cu beneficii clare. Administrarea orală a ribavirinei reduce nivelul aminotransferazei serice la pacienții cu hepatită cronică cu virus C (HVC); din moment ce pare să nu reducă nivelul de ARN VHC seric, mecanismul acestui efect este neclar. Medicamentul oferă beneficiu suplimentar când este administrat oral în doze de 800-1200 mg/zi în combinație cu interferon (IFN) α2b sau γ2a (vezi mai jos) și combinația ribavirină/IFN a fost aprobată ca tratament pentru pacienții cu infecție cronică VHC. Dozele orale mari de ribavirină (800-1000 mg/zi) au fost asociate cu toxicitate hematopoietică reversibilă. Acest efect nu a fost observat la ribavirina aerosoli, aparent datorită absorbției sistemice reduse a medicamentului. Adminsitrarea prin aerosoli a ribavirinei este în general bine tolerată, dar ocazional este asociată cu bronhospasm, eritem sau iritație conjunctivală. Trebuie administrată sub supraveghere – în mod special în caz de ventilație mecanică, unde este posibilă precipitarea medicamentului. Personalul medical expus acestui medicament a experimentat toxicitate minoră, inclusiv iritație oculară și a tractului respirator. Deoarece ribavirina este mutagenă, teratogenă și embriotoxică, folosirea sa este de obicei contraindicată în sarcină. Administrarea sa ca aerosoli presupune un risc pentru gravidele ce lucrează în sistemul sanitar. Deoarece eliminarea ribavirinei este în primul rând renală, în cazul unei disfuncții renale semnificative este necesară reducerea dozei.

MEDICAMENTE ANTIVIRALE ACTIVE ÎMPOTRIVA INFECȚIILOR CU HERPESVIRUS

ACICLOVIRUL ȘI VALACICLOVIRUL

Aciclovirul este un inhibitor foarte potent și selectiv al replicării anumitor herpesvirusuri, inclusiv virusul herpes simplex (VHS) tipurile 1 și 2, virusul varicela-zoster (VVZ) și virusul Epstein-Barr (VEB). Este relativ ineficient în tratamentul infecțiilor cu citomegalovirus (CMV); în orice caz, anumite studii au indicat eficiență în prevenția bolii asociate CMV la pacienții imunosupresați. Valaciclovirul, esterul L-valil al aciclovirului, este convertit aproape în totalitate la aciclovir prin hidroliză intestinală și hepatică după administrarea orală. Are avantaje farmacocinetice față de aciclovirul administrat oral: prezintă biodisponibilitate orală semnificativ mai mare, ce conduce la niveluri sangvine mai mari și poate fi administrat mai puțin frecvent decât aciclovirul (de două-trei ori față de cinci ori zilnic).

Gradul crescut de selectivitate al aciclovirului este legat de mecanismul de acțiune, care necesită fosforilarea inițială a compusului la aciclovir monofosfat. Fosforilarea are loc eficient în celulele infectate cu herpesvirus prin intermediul timidin-kinazei codificate de virus. În celulele mamifere neinfectate, fosforilarea aciclovirului are loc în mică măsură și, astfel, medicamentul este concentrat în celulele infectate cu herpesvirus. Aciclovir monofosfat este consecutiv convertit de kinazele celulei gazde la trifosfat, un inhibitor potent al ADN polimerazei virale, dar cu efect relativ mic asupra ADN polimerazei celulelor gazdă. Aciclovirul trifosfat poate fi, de asemenea, încorporat în ADN-ul viral, cu terminarea precoce a lanțului.

Aciclovirul este disponibil în forme *i.v.*, orale și topice, în timp ce valaciclovirul este disponibil în formulă orală. Aciclovirul *i.v.* este eficient în tratamentul infecțiilor cutaneomucoase cu VHS la gazdele imunocompromise, la care reduce timpul de vindecare, durata durerii și diseminarea virală. Când se administrează profilactic în timpul perioadelor de imunosupresie intensă (corelate cu chimioterapia pentru leucemie și transplant) și înainte de dezvoltarea leziunilor, aciclovirul *i.v.* reduce frecvența bolii asociate VHS. După ce profilaxia este stopată, apar leziunile VHS. Aciclovir *i.v.* este, de asemenea, eficient în tratamentul encefalitei cu VHS.

Deoarece VVZ este în general mai puțin sensibil la aciclovir decât VHS, pentru tratarea infecțiilor VVZ trebuie folosite doze mai mari de aciclovir. La pacienții imunocompromiși cu herpes zoster, aciclovirul *i.v.* reduce frecvența diseminării cutanate și a complicațiilor viscerale și – într-un studiu comparativ – a fost mai eficient decât vidarabina. Aciclovirul, administrat în doze orale de 800 mg de cinci ori pe zi, are un efect benefic modest asupra leziunilor localizate de herpes zoster, atât la pacienții imunocompromiși, cât și la cei imunocompetenți. Combinația aciclovirului cu o schemă în doze descrescătoare de prednison pare să fie mult mai eficientă decât aciclovirul administrat singur, din perspectiva rezultatelor privind calitatea vieții la pacienții imunocompetenți cu vârste peste 50 de ani, care prezintă herpes zoster. Un studiu comparativ al aciclovirului (800 mg *p.o.* de cinci ori pe zi) și valaciclovirului (1g *p.o.* de trei ori pe zi) la pacienții imunocompetenți cu herpes zoster a indicat că cel din urmă poate fi mai eficient în soluționarea durerii asociate herpersului zoster. Aciclovirul administrat oral (600 mg de cinci ori pe zi) a redus complicațiile herpesului zoster oftalmic într-un studiu placebo controlat.

În varicelă, este obținut un beneficiu clinic modest când terapia cu aciclovir oral este începută în 24 de ore de la debutul papulelor la copiii altfel sănătoși (20 mg/kg, până la maximum 800 mg, de patru ori pe zi) sau la adulți (800 mg de cinci ori pe zi). Aciclovir *i.v.* a fost, de asemenea, raportat eficient în tratamentul copiilor imunocompromiși cu varicelă.

Cea mai răspândită indicație a aciclovirului este tratamentul infecțiilor genitale cu VHS. Aciclovirul *i.v.* sau oral și valaciclovirul oral au scurtat durata simptomelor, au redus eliminarea virală și au accelerat vindecarea, în tratamentul infecțiilor VHS genitale primare. Aciclovirul oral și valaciclovirul au avut un efect modest în tratamentul infecțiilor genitale cu VHS recurente. În orice caz, eșecul tratamentului, fie în boala primară, fie recurentă, de a reduce frecvența recurențelor consecutive a indicat că aciclovirul e ineficient în eliminarea infecției latente. Administrarea cronică orală a aciclovirului timp de ≥ 1-6 ani sau a valaciclovirului ≥ 1 an a redus semnificativ frecvența recurențelor în timpul terapiei; în momentul în care administrarea medicamentului este întreruptă, leziunile reapar. Într-un studiu, terapia supresoare cu valaciclovir (500 mg o dată pe zi timp de 8 luni) a redus transmisia infecțiilor genitale VHS-2 în rândul cuplurilor discordante cu 50%. Un efect modest asupra herpesului labial (o reducere a duratei bolii cu o zi) a fost observată când valaciclovir a fost administrat la detectarea primului simptom de leziune, în doză de 2 g la fiecare 12 ore, timp de o zi. La pacienții cu SIDA, administrarea cronică sau intermitentă de aciclovir a fost asociată cu dezvoltarea tulpinilor de VHS sau VVZ rezistente la acțiunea medicamentului și cu eșecuri clinice. Cel mai comun mecanism de rezistență este deficiența timidinkinazei induse viral. Pacienții cu infecții VHS sau VVZ rezistente la aciclovir au răspuns deseori la foscarnet.

Având în vedere disponibilitatea formelor orale și *i.v.*, există puține indicații pentru aciclovirul topic, deși tratamentul cu această formulă a avut beneficii modeste în infecțiile cu VHS genitale primare și cutaneomucoase la gazdele imunocompromise.

Per total, aciclovirul este remarcabil de bine tolerat și în general lipsit de toxicitate. Cea mai frecventă formă de toxicitate întâlnită este disfuncția renală din cauza cristalizării medicamentului, în special după administrare *i.v.* rapidă sau în cazul hidratării inadecvate. Modificările sistemului nervos central, inclusiv letargia și tremorul, sunt raportate ocazional, în primul rând la pacienții imunosupresați. În orice caz, rămâne neclar dacă aceste modificări sunt corelate cu aciclovirul, cu administrarea concomitentă a altor terapii sau cu infecția subiacentă. Aciclovirul este excretat în primul rând nemetabolizat de rinichi prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Aproximativ 15% dintr-o doză de aciclovir este metabolizată la 9-([carboximetoxi]metil)guanină sau alți metaboliți minori. Reducerea dozei este indicată la pacienții cu Cr_{Cl} < 50 mL/min. Timpul de înjumătățire al aciclovirului este 3 ore la adulții normali și concentrația plasmatică de vârf după o perfuzie de o oră la o doză de 5 mg/kg este 9,8 μg/mL. Aproximativ 22% dintr-o doză de aciclovir administrată oral este absorbită, iar concentrația plasmatică de vârf de 0,3-0,9 μg/mL se obține după administrarea unei doze de 200 mg. Aciclovirul penetrează relativ bine în lichidul cefalorahidian (LCR), cu concentrații ce ating jumătate din cele plasmatice.

Aciclovirul în doze mari cauzează scindare cromozomială, dar administrarea sa la femeile însărcinate nu a

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

fost asociată cu anomalii fetale. Cu toate acestea, riscurile potențiale și beneficiile aciclovirului trebuie evaluate cu atenție înaintea administrării în sarcină.

Valaciclovirul prezintă biodisponibilitate de trei-cinci ori mai mare decât aciclovirul. Curba concentrație-timp pentru valaciclovir, administrat 1 g *p.o.* de trei ori pe zi, este similară celei a aciclovirului, administrat 5 mg/kg *i.v.* la fiecare 8 ore. Profilurile de siguranță pentru valaciclovir și aciclovir sunt similare, deși s-a raportat purpură trombotică trombocitopenică/sindrom hemolitic-uremic la pacienții imunocompromiși care au primit doze mari de valaciclovir (8 g/zi). Valaciclovirul este aprobat pentru tratamentul herpesului zoster, în episoadele inițiale și recurente ale infecțiilor genitale VHS și în herpesul labial la adulții imunocompetenți, precum și pentru tratamentul supresiv al herpesului genital. Chiar dacă nu a fost studiat pe scară largă și în alte cazuri clinice implicând infecții cu VHS sau VVZ, mulți practicieni folosesc mai degrabă valaciclovir decât aciclovir oral în contextul în care ultimul a fost aprobat datorită farmacocineticii superioare a valaciclovirului și schemei de dozaj mai convenabile.

CIDOFOVIRUL

Cidofovirul este un analog nucleotid fosfonat al citozinei. Indicația sa principală o constituie infecțiile CMV, în special retinita, dar este activ împotriva unei game largi de herpesvirusuri, inclusiv VHS, herpesvirusurile umane (HVU) tip 6, HVU-8, și a altor virusuri ADN, precum poliomavirusuri, papilomavirusuri, adenovirusuri și poxvirusuri, inclusiv variola și vaccinia. Nu necesită fosforilare inițială de către kinazele induse viral; medicamentul este fosforilat de enzimele celulei gazdă la cidofovir difosfat, un inhibitor competitiv al ADN polimerazei virale și, într-o măsură mai mică, al ADN polimerazei celulei gazdă. Încorporarea cidofovirului difosfat încetinește sau termină alungirea lanțului ADN în curs de formare. Este activ împotriva tulpinilor VHS rezistente la aciclovir, datorită timidin kinazei absente sau alterate și împotriva tulpinilor CMV rezistente la ganciclovir ca urmare a mutațiilor fosfotransferazei UL97. Tulpinile de CMV rezistente la ganciclovir pe baza mutațiilor UL54 sunt de obicei rezistente și la cidofovir. Cidofovirul este de obicei activ împotriva CMV rezistent la foscarnet, deși a fost descrisă și rezistența încrucișată la foscarnet.

Cidofovirul are disponibilitate orală scăzută și este administrat intravenos. Este excretat în primul rând de rinichi și are un timp de înjumătățire plasmatică de 2,6 ore. Timpul de înjumătățire intracelulară al cidofovirului difosfat > 48 de ore este baza pentru recomandarea unei scheme de dozare de 5 mg/kgc o dată pe săptămână în primele 2 săptămâni, apoi 5 mg/kgc în următoarele săptămâni. Efectul toxic major al cidofovirului este lezarea tubulară proximală renală, manifestată prin creșterea nivelului seric al creatininei și proteinurie. Riscul nefrotixicității poate fi redus prin hidratare puternică cu soluție salină și administrarea orală concomitentă de probenecid. Pot apărea, de asemenea, neutropenie, erupții cutanate și intoleranță gastrointestinală.

Cidofovirul *i.v.* a fost aprobat pentru tratamentul retinitei CMV la pacienții cu SIDA intoleranți la ganciclovir sau foscarnet sau la care aceste medicamente au eșuat. Într-un studiu controlat, o doză de întreținere de 5 mg/kg pe săptămână administrată pacienților cu SIDA a redus progresia retinitei CMV de la cea observată la 3 mg/kg. Cidofovir intravitros a fost folosit pentru tratarea retinitei CMV, dar a fost asociat cu toxicitate semnificativă. Cidofovir *i.v.* a fost raportat anecdotic ca eficient pentru tratarea infecțiilor cutaneomucoase cu VHS rezistente la aciclovir. De asemenea, cidofovirul administrat topic este raportat a fi benefic împotriva infecțiilor VHS cutaneomucoase la pacienții infectați cu HIV. Folosirea anecdotică a cidofovir *i.v.* a fost descrisă în infecții adenovirale diseminate la pacienții imunosupresați și în infecții genitourinare cu virus BK la primitorii de transplant renal; în orice caz, eficacitatea lui, dacă există, nu e stabilită în aceste circumstanțe.

FOMIVIRSENUL

Fomivirsenul este primul oligonucleotid antisens aprobat de FDA pentru terapia la om. Acest oligonucleotid fosforotiolat, cu 21 de nucleotide în lungime, inhibă replicarea CMV prin interacțiunea cu ARN mesager al CMV. Fomivirsen este complementar transcriptorilor mesageri ai regiunii majore imediate precoce 1 (ID2) a CMV, care codifică expresia genică virală de reglementare proteică. Pe lângă mecanismul de acțiune antisens, fomivirsen poate prezenta activitate împotriva CMV prin inhibarea adsorbției virale în celule, precum și prin inhibarea directă a replicării virale. Datorită mecanismului diferit de acțiune, fomivirsen este activ împotriva tulpinilor CMV rezistente la analogi nucleozidici sau nucleotidici, precum ganciclovir, foscarnet sau cidofovir.

Fomivirsenul a fost aprobat pentru administrarea intravitroasă în tratamentul retinitei CMV la pacienții cu SIDA care nu au răspuns la sau nu pot tolera alte tratamente. Injectarea a 330 mg în două doze la două săptămâni distanță, urmată de doze de întreținere de 330 mg lunar, reduce semnificativ rata progresiei retinitei CMV. Toxicitatea majoră este inflamația oculară, inclusiv vitrită și irită, care de obicei răspunde la glucocorticoizi administrați topic.

GANCICLOVIRUL ȘI VALGANCICLOVIRUL

Un analog al aciclovirului, ganciclovirul este activ împotriva VHS și VVZ și este activ semnificativ mai mult decât aciclovirul împotriva CMV. Ganciclovir trifosfat inhibă ADN polimeraza CMV și poate fi încorporat în ADN-ul CMV, a cărui elongare o termină, în cele din urmă. În

celulele infectate cu VHS și VVZ, ganciclovirul este fosforilat de timidin kinaza codificată viral; în celulele infectate CMV, este fosforilată de o kinază virală codificată de gena UL97. Ganciclovir trifosfat este prezent în concentrații de zece ori mai mari în celulele infectate cu CMV decât în cele neinfectate. Ganciclovir este aprobat pentru tratamentul retinitei CMV la pacienții cu imunosupresie și pentru prevenția bolii CMV la primitorii de transplant. Este larg folosit pentru tratamentul altor sindroame asociate CMV, inclusiv pneumonie, infecții esogastrointestinale, hepatită și sindromul de „epuizare".

Ganciclovirul este disponibil pentru administrare *i.v.* sau orală. Din cauza biodisponibilității sale orale scăzute (5-9%), trebuie administrate doze relativ mari (1 g de trei ori pe zi) pe această cale. Ganciclovirul oral a fost în mare măsură înlocuit de valganciclovir, esterul L-valil al ganciclovirului. Valganciclovir este bine absorbit oral, cu biodisponibilitate de 60%, și este rapid hidrolizat la ganciclovir în intestin și ficat. Zona de sub curba dozei de 900 mg de valganciclovir este echivalentă cu cea de 5 mg/kg de ganciclovir *i.v.*, deși concentrațiile serice de vârf sunt cu 40% mai mici decât ale valganciclovirului. Timpul de înjumătățire serică este 3,5 ore după administrarea *i.v.* a ganciclovirului și 4 ore după administrarea p.o. a valganciclovirului. Ganciclovirul este excretat în primul rând de rinichi în formă nemetabolizată, iar dozajul trebuie redus în cazuri de insuficiență renală. În mod obișnuit, terapia cu ganciclovir utilizată în dozajul inițial *i.v.* – 5mg/kg la fiecare 12 ore timp de 14-21 de zile – poate fi schimbată cu valganciclovir (900 mg *p.o.* de două ori pe zi) când pacientul poate tolera terapia orală. Doza de întreținere este de 5 mg/kg *i.v.* zilnic sau de cinci ori pe săptămână, pentru ganciclovir, și 900 mg oral o dată pe zi pentru valganciclovir. La pacienții cu disfuncție renală e necesară ajustarea dozei. Ganciclovirul intraocular, administrat fie prin injecție intravitroasă, fie prin implantare intraoculară, a fost, de asemenea, folosit pentru tratarea retinitei CMV.

Ganciclovirul este eficient ca profilaxie împotriva bolii asociate CMV la primitorii de transplant de organ și măduvă osoasă. Ganciclovirul oral administrat profilactic la pacienții cu SIDA cu număr de celule T CD4 + < 100/μL a oferit protecție împotriva dezvoltării retinitei CMV. Totuși, beneficiile pe termen lung ale acestei abordări profilactice la pacienții cu SIDA nu au fost stabilite și cei mai mulți experți nu recomandă folosirea ganciclovirului oral în acest scop. Așa cum am menționat deja, valganciclovirul a înlocuit ganciclovirul oral în cazurile în care se ia în calcul profilaxia sau terapia orală.

Administrarea ganciclovirului a fost asociată cu supresie profundă a măduvei osoase, în special neutropenie, care limitează semnificativ utilizarea medicamentului la mulți pacienți. Toxicitatea asupra măduvei osoase este potențată în cazul disfuncției renale și atunci când se folosesc concomitent alți supresori medulari, precum zidovudină sau micofenolat mofetil.

Rezistența a fost observată la tulpinile CMV obținute după terapie cu ganciclovir, în special la pacienții cu SIDA. Asemenea rezistență se poate dezvolta printr-o mutație a genei virale UL97 sau a ADN polimerazei virale. Tulpinile rezistente la ganciclovir sunt, de obicei, sensibile la foscarnet (vezi mai jos) sau cidofovir (vezi anterior).

FAMCICLOVIRUL ȘI PENCICLOVIRUL

Famciclovirul este diacetilul 6-dezoxiesterul analogului de guanozină al penciclovirului. Este bine absorbit oral, are o biodisponibilitate de 77% și este rapid convertit la penciclovir prin dezacetilare și oxidare în intestin și ficat. Spectrul de activitate și mecanismul de acțiune ale penciclovirului sunt asemănătoare celor ale aciclovirului. Astfel, penciclovirul nu este de obicei activ împotriva virusurilor rezistente la aciclovir. În orice caz, anumite virusuri rezistente la aciclovir, prin alterarea timidin kinazei sau a specificității substratului ADN polimerazei, pot fi sensibile la penciclovir. Acest medicament este fosforilat, inițial de timidin kinaza codificată de virus și ulterior de kinazele celulare, la penciclovir trifosfat, care inhibă VHS-1, VHS-2, VVZ și VEB, precum și virusul hepatitei B (VHB). Timpul de înjumătățire seric al penciclovirului este de 2 ore, dar timpul de înjumătățire intracelular al penciclovirului trifosfat este 7-20 ore – semnificativ mai lung decât cel al aciclovirului trifosfat. Ultimul este baza pentru schemele de dozaj cu frecvență mai mică (de două ori pe zi) cu famciclovir față de aciclovir. Penciclovirul este eliminat în principal urinar atât prin filtrare glomerulară, cât și secreție tubulară. Intervalul de dozaj uzual recomandat trebuie ajustat în cazul insuficienței renale.

Studiile clinice care implică adulți imunocompetenți cu herpes zoster au arătat că famciclovirul a fost superior placebo în provocarea rezoluției leziunilor tegumentare și a eliminării virale și în scurtarea duratei nevralgiei postherpetice; mai mult, administrat 500 mg la fiecare 8 ore, famciclovirul a fost cel puțin la fel de eficient ca aciclovirul administrat în doze orale de 800 mg de cinci ori pe zi. Famciclovirul a fost, de asemenea, eficient în tratamentul herpesului zoster la pacienții imunosupresați. Studiile clinice i-au demonstrat eficiența în supresia infecțiilor genitale cu VHS până la un an și tratamentul episoadelor inițiale și recurente de herpes genital. Famciclovirul este eficient ca terapie pentru infecțiile cutaneomucoase cu VHS la pacienții infectați cu HIV. Aplicarea penciclovirului cremă 1% reduce durata semnelor și simptomelor de herpes labial la pacienții imunocompetenți (cu 0,5-1 zi) și a fost aprobat de FDA în acest scop. Famciclovirul este în general bine tolerat, cu cefalee, greață sau diaree ocazional, raportate cu frecvență similară celor ale pacienților cu placebo. Administrarea dozelor mari de famciclovir timp de 2 ani a fost asociată cu creșterea incidenței adenocarcinomului mamar la femelele șobolani, dar semnificația clinică a acestui efect este necunoscută.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

FOSCARNETUL

Foscarnetul (acid fosfonoformic) este un compus ce conține pirofosfat, care potențial inhibă virusurile herpetice, inclusiv CMV. Acest medicament inhibă ADN polimeraza la locul de legare a pirofosfatului, în concentrații care au efect relativ mic asupra polimerazelor celulare. Nu necesită fosforilare pentru a-și exercita activitatea antivirală și, astfel, este activ împotriva tulpinilor VHS și VVZ rezistente la aciclovir, din cauza deficiențelor timidin kinazei, precum și împotriva celor mai multe tulpini CMV rezistente la ganciclovir. Foscarnet inhibă, de asemenea, revers transcriptaza HIV și este activ împotriva HIV *in vivo*.

Foscarnetul este puțin solubil și trebuie administrat intravenos printr-o pompă de perfuzie, într-o soluție diluată, timp de 1-2 ore. Timpul de înjumătățire plasmatic al foscarnetului este de 3-5 ore și crește odată cu scăderea funcției renale, deoarece medicamentul este eliminat în primul rând prin rinichi. S-a estimat că 10-28% din doză poate fi depozitată în os, unde poate persista timp de câteva luni. Cea mai obișnuită doză inițială de foscarnet – 60 mg/kgc la fiecare 8 ore, timp de 14-21 de zile – este urmată de o doză de întreținere de 90-120 mg/kgc o dată pe zi.

Foscarnet este aprobat ca tratament în retinita CMV la pacienții cu SIDA și în infecțiile cu VHS cutaneomucoase rezistente la aciclovir. Într-un studiu clinic comparativ, medicamentul pare să fie la fel de eficient ca ganciclovirul împotriva retinitei CMV, dar a fost asociat cu o perioadă mai lungă de supraviețuire, posibil datorată acțiunii sale împotriva HIV. Foscarnetul intraocular a fost folosit pentru tratamentul retinitei CMV. Foscarnet a fost, de asemenea, utilizat în tratamentul infecțiilor VHS și VVZ rezistente la aciclovir, precum și a infecțiilor CMV rezistente la ganciclovir, deși a fost raportată rezistența la foscarnet la tulpinile CMV obținute în timpul terapiei. Foscarnet a fost folosit și pentru tratamentul infecțiilor cu HVU-6 la pacienții imunosupresați.

Forma principală de toxicitate asociată foscarnetului este deteriorarea renală. Astfel, funcția renală trebuie monitorizată atent, în special în timpul fazei inițiale de terapie. Deoarece foscarnetul leagă ioni metalici bivalenți, pot apărea hipocalcemie, hipomagnezemie, hipokalemie și hiposau hiperfosfatemie. Hidratarea și perfuzia lentă cu soluție salină par să protejeze pacientul împotriva nefrotoxicității și perturbărilor electrolitice. Deși anomaliile hematologice au fost documentate (cel mai des anemia), foscarnetul nu este în general mielosupresor și poate fi administrat concomitent cu medicația mielosupresoare, precum zidovudina.

TRIFLURIDINA

Trifluridina este un nucleozid primidinic activ împotriva VHS-1, VHS-2 și CMV. Trifluridina monofosfat inhibă ireversibil sinteza timidilatului, iar trifluridina trifosfat inhibă ADN polimeraza virală și, într-o măsură mai mică, pe cea celulară. Din cauza toxicității sistemice, folosirea sa este limitată la terapia topică. Trifluridina este aprobată ca tratament al keratitei VHS, împotriva căreia studiile au demonstrat că este mult mai eficient decât idoxuridina topică, dar cu eficiență similară vidarabinei topice. Medicamentul a dovedit beneficii la unii pacienți cu keratită VHS, care nu au răspuns la idoxuridină sau vidarabină. Aplicarea topică a trifluridinei la locul infecțiilor cutaneomucoase cu VHS rezistente la aciclovir a fost, de asemenea, benefică în anumite cazuri.

VIDARABINA

Vidarabina este un analog purinic nucleozidic cu activitate împotriva VHS-1, VHS-2, VVZ și VEB. Inhibă sinteza ADN-ului viral prin metabolitul său 5'-trifosforilat, deși mecanismul molecular precis de acțiune nu este complet înțeles. Vidarabina administrată *i.v.* s-a dovedit eficientă în tratamentul encefalitei cu herpes simplex, al infecțiilor cutaneomucoase cu VHS, herpes zoster la pacienții imunocompromiși și infecțiilor neonatale cu VHS. Utilizarea sa a fost înlocuită cu cea a aciclovirului *i.v.*, mai eficient și mai ușor de administrat. Preparatele *i.v.* au fost scoase din producție, dar vidarabina este disponibilă ca unguent oftalmic, eficient în tratamentul keratitei VHS.

MEDICAMENTE ANTIVIRALE ACTIVE ÎMPOTRIVA VIRUSURILOR HEPATITICE

LAMIVUDINA

Lamivudina este un analog pirimidin nucleozidic utilizat în primul rând în terapia combinată împotriva infecției cu HIV. Activitatea sa împotriva virusului hepatitic B (VHB) este atribuită inhibării ADN polimerazei virale. Acest medicament a fost aprobat și pentru tratamentul infecțiilor cronice cu HBV. La doze de 100 mg/zi, administrate timp de un an, la pacienții pozitivi pentru antigenul hepatitic Be (AgHBe), lamivudina este bine tolerată și determină supresia nivelului ADN VHB, normalizarea nivelului aminotransferazei serice la 40-75% din pacienți și reducerea inflamației hepatice și fibrozei la 50-60% din pacienți. Eliminarea AgHbe apare la 30% din cazuri. Lamivudina pare, de asemenea, utilă în prevenirea sau supresia infecției HBV asociate transplantului hepatic. Rezistența la lamivudină apare la 24% din pacienții tratați timp de un an și este asociată cu modificări ale tiparului YMDD din ADN polimeraza HBV. Din cauza frecvenței apariției rezistenței, lamivudina a fost înlocuită în mare măsură de medicamente cu predispoziție mai mică la rezistență pentru tratamentul infecției cu VHB.

ADEFOVIR DIPIVOXIL

Adefovir dipivoxil este forma orală de adefovir, un analog aciclic nucleozidic al adenozin monofosfatului, cu activitate

împotriva VHB, HIV, VHS, CMV și poxvirusurilor. Este fosforilat de kinazele celulare la trifosfat activ, un inhibitor puternic al ADN polimerazei VHB ce conduce la terminarea lanțului după încorporarea în ADN-ul viral care se formează. Adefovir este administrat oral și este eliminat în primul rând de rinichi, cu un timp de înjumătățire plasmatic de 5-7,5 ore. În studiile clinice, terapia cu adefovir în doze de 10 mg/zi timp de 48 de săptămâni a determinat normalizarea nivelului seric de alanin aminotransferază (ALT) la 48-72% din pacienți și a ameliorat histologia hepatică la 53-64%; a rezultat, de asemenea, o reducere de 3,5-3,9 $\log_{10}$ a numărului de copii ADN VHB pe milimetru de plasmă. Adefovir a fost eficient în tratamentul pacienților naivi, precum și al celor infectați cu VHB rezistent la lamivudină. Rezistența la adefovir pare să se dezvolte mai puțin ușor decât cea la lamivudină, dar au fost raportate rate de rezistență de 15-18% după 192 de săptămâni de tratament și poate atinge 30% după 5 ani. Acest agent este foarte bine tolerat. Nefrotoxicitatea importantă atribuită adefovirului este neobișnuită la dozele din tratamentul infecțiilor VHB (10 mg/zi), dar este o terapie cu efecte adverse limitatoare la doze mai mari, utilizate în terapia pentru infecțiile HIV (30-120 mg/zi). În orice caz, funcția renală trebuie monitorizată la pacienții cărora li se administrează adefovir, chiar și la doze mici. Adefovir este aprobat doar pentru tratamentul infecției cronice cu VHB.

TENOFOVIRUL

Tenofovir dizoproxil fumarat este preforma tenofovirului, un analog nucleozidic al adenozinei monofosfat cu activitate împotriva retrovirusurilor și hepadnavirusuri. Atât la pacienții imunocompetenți, cât și la cei imunocompromiși (inclusiv cei coinfectați cu HIV și VHB), tenofovir administrat în doze de 300 mg/zi timp de 48 de săptămâni a redus replicarea HBV cu 4,6-6 $\log_{10}$, a normalizat nivelul ALT la 68-72% din pacienți și a ameliorat histopatologia hepatică la 72-74% din ei. Rezistența se dezvoltă neobișnuit în timpul ≥ 2 ani de terapie, iar tenofovir este activ împotriva VHB rezistent la lamivudină. Profilul de siguranță al tenofovirului este similar celui al adefobirului, dar nefrotoxicitatea nu a fost întâlnită la dozele folosite în terapia HVB. Tenofovir este aprobat ca tratament pentru infecțiile cu HIV și VHB cronice.

ENTECAVIRUL

Entecavir este un analog ciclopentil 2'-dezoxiguanozină care inhibă VHB prin interacțiunea entecavirului trifosfat cu funcțiile ADN polimerazei virale. La o doză de 0,5 mg/zi administrată 48 de săptămâni, reduce copiile ADN VHB cu 5,0- 6,9 $\log_{10}$, normalizează nivelul seric al aminotransferazei la 68-78% din pacienți și ameliorează histopatologia la 70-72% din ei. Entecavirul inhibă virusurile rezistente la lamivudină care au mutații M550I sau M550v/L526 M, dar doar la concentrații serice de 20-30 de ori mai mari decât cele obținute cu doze de 0,5 mg/zi. Astfel, dozele mai mari de entecavir (1 mg/zi) sunt recomandate pentru tratamentul pacienților infectați cu VHB rezistent la lamivudină. Dezvoltarea rezistenței la entecavir este neobișnuită la pacienții naivi, dar apare în procente inacceptabil de mari (43% după 4 ani) la pacienții infectați anterior cu virus rezistent la lamuvidină. Tulpinile rezistente la entecavir par să fie sensibile la adefovir și tenofovir.

Entecavirul are biodisponibilitate mare, dar trebuie administrat pe stomacul gol, întrucât alimentele interferează cu absorbția sa. Medicamentul este eliminat în primul rând în formă nemodificată de rinichi, iar dozajul său trebuie ajustat pentru pacienții cu valori Cr_{Cl} < 50 mL/min. Per total, este bine tolerat, cu un profil de siguranță similar celui al lamivudinei. Ca și în alte tratamente anti-HVB, poate apărea exacerbarea hepatitei când terapia cu entecavir este oprită. Este aprobat pentru tratamentul hepatitelor B cronice, inclusiv infecții cu virusuri rezistente la lamivudină, la adulți.

Entecavir are o oarecare activitate împotriva HIV-1 (concentrație medie eficientă, 0,026 la > 10 μM), dar nu ar trebui utilizat ca terapie singulară la pacienții HIV- pozitivi, din cauza potențialului de dezvoltare a rezistenței ca urmare a mutației M184V.

TELBIVUDINA

Telbivudina este un enantiomer β-L al timidinei și un inhibitor potent, selectiv al VHB. Forma sa activă este telbivudina trifosfat, care inhibă ADN polimeraza VHB și determină terminarea lanțului, dar are activitate scăzută sau absentă împotriva ADN polimerazei umane. Administrarea telbivudinei ca doză orală de 600 mg/zi, timp de 52 de săptămâni, la pacienții cu hepatită cronică B determină reducerea ADN VHB cu 5,2-6,4 $\log_{10}$ copii/mL, normalizarea nivelului ALT la 74-77% din primitori și ameliorarea histopatologiei la 65-67% din ei. VHB rezistent la telbivudină are în general rezistență încrucișată cu virusul rezistent la lamivudină, dar de obicei este sensibil la adefovir. După 2 ani de terapie, rezistența la telbivudină a fost observată la tulpinile de la 22% din pacienții AgHbe-pozitivi și la 9% din cei AgHbe-negativi.

Telbivudina administrată oral este rapid absorbită; deoarece este eliminată în primul rând de rinichi, dozajul său trebuie redus la pacienții cu valori Cr_{Cl} < 50 mL/min. Este în general bine tolerată, dar crește nivelul seric al creatininkinazelor, fiind observate, de asemenea, oboseală și mialgie. Ca și în cazul altor medicamente anti-VHB, hepatita se poate exacerba la pacienții care întrerup terapia cu telbivudină. Telbuvidina a fost aprobată ca tratament la adulții cu hepatită cronică B care au dovada replicării virale și nivelul seric al aminotransferazei crescut persistent sau boală histopatologic activă, dar nu a fost larg folosit din cauza frecvenței dezvoltării rezistenței observate anterior.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

INTERFERONII

Interferonii (IFN) sunt citokine cu spectru larg de activitate antivirală, precum și cu proprietăți imunomodulatoare și antiproliferative. IFN nu sunt disponibili pentru administrare orală, trebuie administrați i.m., s.c. sau *i.v.* Studii anterioare cu IFN din leucocite umane au demonstrat un efect în profilaxia infecțiilor cu rinovirusuri induse experimental la oameni și în tratamentul infecțiilor cu VVZ la pacienții imunosupresați. Tehnologia de recombinare ADN a făcut disponibili IFN α, β și γ foarte purificați care au fost evaluați într-o varietate de infecții virale. Rezultatele acestor studii au confirmat eficiența administrării intranazale a IFN în profilaxia infecțiilor rinovirusale, deși folosirea lor a fost asociată cu iritarea mucoasei nazale. Studiile au demonstrat un efect benefic al IFN administrați intralezional sau sistemic asupra verucilor genitale. Efectul administrării sistemice constă în primul rând în reducerea mărimii verucilor, iar acest mod de terapie poate fi folositor la persoanele cu numeroase veruci care nu pot fi tratate ușor prin injectare intralezională individuală. În orice caz, leziunile reapar frecvent după ce terapia cu IFN intralezional sau sistemic este întreruptă.

IFN au fost supuși numeroaselor studii pentru tratarea infecției cronice cu VHB. Administrarea IFN-α2b standard (5 milioane de unități zilnic sau 10 milioane de unități de trei ori pe săptămână, timp de 16-24 de săptămâni) pacienților cu infecție cronică VHB stabilă a determinat scăderea markerilor replicării VHB, cum ar fi AgHBe și ADN VHB, în 33-37% din cazuri; 8% din pacienți au devenit negativi pentru antigenul de suprafață pentru hepatita B. La cei mai mulți pacienți care au pierdut markerii HBeAg și ADN VHB, aminotransferazele serice revin la nivel normal și au fost descrise ameliorări pe termen scurt și lung. Predictorii unui răspuns favorabil la terapia standard cu IFN includ niveluri preterapeutice de ADN VHB scăzute, niveluri serice preterapeutice de ALT crescute, durată scurtă a infecției cronice cu VHB și inflamație activă la histopatologia hepatică. La pacienții imunosupresați, inclusiv la cei cu infecție HIV, sunt observate răspunsuri slabe.

LA IFN pegilat, interferonii alfa sunt legați de polietilenglicol. Această legătură determină absorbție mai lentă, clearance scăzut și concentrații serice mai stabile, permițând astfel o schemă de dozaj mai convenabilă, o dată pe săptămână; în multe cazuri, IFN pegilat a înlocuit IFN standard. După 48 de săptămâni de tratament cu 180 μg de IFN-α2a pegilat, ADN VHB a fost redus cu 4,1-4,5 $\log_{10}$ copii/mL, cu normalizarea nivelului ALT seric la 39% din pacienți și ameliorarea histologiei la 38%. Rata de răspuns a fost într-un fel mai mare când s-a administrat lamivudină cu IFN-α2a pegilat. Efectele adverse ale IFN sunt frecvente și includ febră, frisoane, mialgie, oboseală, neurotoxicitate (manifestată în primul rând ca somnolență, depresie, anxietate și confuzie) și leucopenie. Autoanticorpii (ex. anticorpii antitiroidieni) se pot, de asemenea, dezvolta. IFN-α2b și IFN-α2a pegilat sunt aprobați pentru tratamentul persoanelor cu hepatită cronică B. Au fost publicate datele ce susțin eficacitatea terapeutică a IFN-α2b pegilat în infecțiile VHB; medicamentul nu a fost aprobat pentru tratarea infecției cronice cu VHB în alte țări.

Mai multe preparate de IFN, incluzând IFN-α2a, IFN-α2b, IFN-alfacon-1 și IFN-αn1 (limfoblastoid) au fost studiate ca terapie pentru infecțiile cronice cu VHC. Au fost studiate variate scheme individuale, din care cea mai comună pentru IFN standard este IFN-α2b sau -α2a 3 milioane de unități de trei ori pe săptămână, timp de 12-18 luni. Adăugarea ribavirinei orale la IFN-α2b – ca terapie inițială sau după eșecul terapiei cu IFN singur – determină rate semnificativ mai mari de răspunsuri virale susținute și/sau a ALT serice (40-50%) decât sunt obținute prin monoterapie. Studii comparative indică terapia cu IFN-α2b pegilat sau -α2a pegilat mai eficientă decât tratamentul IFN standard împotriva infecțiilor cu VHC. Combinația IFN pegilat s.c și ribavirină orală este mult mai convenabilă și pare a fi cel mai eficient regim terapeutic pentru hepatita cronică C. Cu acest regim combinat, răspunsurile virale susținute (RSV) au fost observate la 42-51% din pacienții cu infecție genotip 1 și la 76-82% din cei cu infecție cu genotip 2 sau 3. Ribavirina pare să aibă un efect mic antiviral în infecția cu VHC, dar poate funcționa prin efect imunomodulator în combinație cu IFN. Rezultatele optime cu ribavirină par să fie asociate cu dozarea în funcție de greutatea corporală. Factorii de prognostic pentru un răspuns favorabil include vârsta < 40 de ani, durata scurtă a infecției, niveluri scăzute de ARN VHC, grad mic al histopatologiei hepatice și infecție cu genotipuri VHC, altele decât 1. IFN-alfacon, un interferon α sintetic „de consens", pare să producă procente de răspuns similare celor provocate de IFN-α2a sau -α2b standard și este, de asemenea, aprobat în SUA pentru tratamentul hepatitei cronice C.

Eficacitatea tratamentului cu IFN-α pentru hepatita cronică D rămâne nestabilită. Raportări anecdotice au sugerat că dozele care variază de la 5 milioane de unități pe zi până la 9 milioane de unități de trei ori pe săptămână, timp de 12 luni, obțin răspunsuri biochimice și virale. Rezultatele unor studii mici controlate au fost inconsistente și răspunsurile observate nu sunt în general susținute. A fost publicată experiența limitată privind folosirea IFN-α2a pegilat sau -α2b pentru tratamentul hepatitei D, dar unii specialiști preferă acești agenți pentru această indicație, datorită avantajelor farmacologice față de IFN standard.

INHIBITORII PROTEAZEI

Această clasă de medicamente este special desemnată să inhibe proteazele HCV 3/4A (NS3/4A). Acești agenți se asemănă polipeptidei VHC și, când sunt procesați de proteaza virală, formează o legătură covalentă cu reziduurile

catalitice de serină și blochează activitatea ulterioară. Cel mai avansat compus clinic din această clasă este telaprevir. În studiile clinice inițiale de faze 1 și 2, monoterapia cu telaprevir a scăzut încărcătura HCV cu 2-5 $\log_{10}$. Telapavir în combinație cu IFN și ribavirină au crescut procentul RSV de la 40% la 60%, utilizate ca terapie primară pentru infecțiile cu genotip 1. Pentru retratamentul pacienților infectați cu VHC la care terapia anterioară cu IFN/ribavirină a eșuat, adăugarea telaprevirului plus IFN pegilat/ribavirină a crescut rata RSV la 51-53%. Combinația telaprevir/IFN pegilat și ribavirină este superioară acestei combinații fără ribavirină. Tipic, o doză orală de încărcare de 1125 mg este urmată de 750 mg la fiecare 8 ore, oral, timp de 12-24 de săptămâni. Monoterapia este asociată cu apariția rapidă a rezistenței antivirale; sunt descoperite substituții în proteaza NS3, în special varianta dublă la poziția V35M și R155K. Terapia cu telaprevir este asociată cu papule la 50% din pacienți; aceste erupții sunt severe în 5% din cazuri și deseori se dezvoltă la săptămâni după inițierea terapiei. Datele sugerează că telaprevir are potențial să crească rata RVS și poate scurta durata totală a terapiei HCV de la 48 la 24 de săptămâni, când este utilizat în asociere cu IFN pegilat și ribavirină. La momentul scrierii (februarie 2011), inhibitorii protează nu erau aprobați ca tratament al HVC.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 42

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL INFECȚIILOR FUNGIGE

John E. Edwards, Jr.

TERMINOLOGIE ȘI MICROBIOLOGIE

În mod tradițional, infecțiile fungice au fost clasificate în categorii specifice, bazate pe localizarea anatomică și epidemiologie. Cele mai comune categorii anatomice generale sunt infecțiile cutaneomucoase și ale organelor profunde; cele mai comune categorii epidemiologice generale sunt endemice și oportuniste. Deși *infecțiile cutaneomucoase* pot cauza morbiditate serioasă, ele sunt rareori fatale. *Infecțiile organelor profunde* cauzează, de asemenea, boli severe în multe cazuri și, prin contrast cu infecțiile cutaneomucoase, sunt deseori fatale. *Micozele endemice* (coccidioidomicozele) sunt infecții cauzate de organisme fungice care nu fac parte din flora microbiană normală a organismului uman și sunt dobândite din surse din mediul înconjurător. În schimb, *micozele oportuniste* sunt determinate de organisme (precum *Candida* și *Aspergillus)* care în mod obișnuit sunt componente ale florei umane și a căror ubicuitate în natură le face ușor de dobândit de gazde imunocompromise. Fungii oportuniști cauzează infecții severe când răspunsul imunologic al gazdei devine ineficient, permițând tranziția microorganismelor din comensali inofensivi în patogeni invazivi. Frecvent, eficiența diminuată a sistemului imun este rezultatul terapiilor moderne avansate care, din coincidență, fie dezechilibrează microflora gazdei, fie interferează direct cu răspunsurile imunologice. Micozele endemice cauzează boli mult mai severe la pacienții imunocompromiși decât la indivizii imunocompetenți.

Pacienții dobândesc infecția organelor profunde cu fungi endemici aproape exclusiv prin inhalare. Infecțiile cutanate rezultă fie prin diseminare hematogenă sau, mai frecvent, prin contact direct cu solul – rezervorul natural pentru majoritatea micozelor endemice. Fungii dermatofiți pot fi dobândiți prin transmitere interumană, dar majoritatea infecțiilor rezultă prin contactul cu mediul. În schimb, fungii oportuniști *Candida* invadează gazda de la locurile normale de colonizare, de obicei mucoasa tractului gastrointestinal. În general, imunitatea înnăscută este mecanismul de apărare primar împotriva fungilor. Deși anticorpii sunt formați în timpul multor infecții fungice (și chiar în timpul comensalismului), nu constituie în general modul primar de apărare. Cu toate acestea, în anumite infecții, așa cum este prezentat mai târziu, măsurarea titrurilor de anticorpi reprezintă un test diagnostic util.

Alți trei termeni frecvent folosiți în discuțiile clinice despre infecțiile fungice sunt: *drojdie (levură), mucegai* și *fung dimorf. Levurile* sunt observate ca celule singulare rotunde sau ca organisme care înmuguresc. *Candida* și *Cryptococcus* sunt clasificate tradițional ca levuri. *Mucegaiurile* cresc ca forme filamentoase numite *hife,* atât la temperatura camerei, cât și în țesuturile invadate. *Aspergillus, Rhizopus* (speciile care determină mucormicoza [zigomicoza]) și fungii care infectează în mod obișnuit tegumentul și cauzează impetigo și afecțiunile cutanate corelate sunt clasificate ca mucegaiuri. Apar variații în această clasificare a drojdiilor și mucegaiurilor. De exemplu, când *Candida* infectează un țesut, pot apărea deopotrivă levuri și forme filamentoase (excepție cu *C. glabrata,* care formează doar levuri în țesut); în schimb, *Cryptococcus* există doar în forma de drojdie. *Dimorfismul* este un termen utilizat pentru a descrie fungii care cresc ca levuri sau structuri sferice mari în țesut, dar ca forme filamentoase la temperatura camerei în mediul înconjurător. În acest grup sunt clasificate microorganismele care determină blastomicoza, paracoccidioidomicoza, coccidioidomicoza, histoplasmoza și sporotricoza.

Incidența a aproape tuturor infecțiilor fungice a crescut considerabil. Infecțiile oportuniste au crescut ca frecvență, ca o consecință a imunosupresiei intenționate în transplantul de organe sau celule stem și în alte boli, administrarea chimioterapiei citotoxice pentru cancere și utilizarea liberală a agenților antibacterieni. Incidența micozelor endemice a crescut în localizările geografice unde s-a înregistrat o creștere populațională substanțială.

DIAGNOSTICUL

Diagnosticul definitiv al oricărei infecții fungice necesită identificarea histopatologică a fungului care invadează țesutul, însoțită de dovada răspunsului inflamator. Identificarea unui

răspuns inflamator a fost deosebit de importantă în ceea ce privește infecția cu *Aspergillus*. *Aspergillus* este ubicuitar și poate ajunge din aer în materialul de biopsie. Prin urmare, în cazuri rare, dar importante, acest fung este un contaminant *ex vivo* în timpul prelucrării unei probe pentru microscopie, cu diagnostic incorect consecutiv. Colorațiile cele mai folosite în mod obișnuit pentru identificarea fungilor sunt PAS (acid periodic-reactiv Schiff) și argint-metenamină Gomori. Spre deosebire de alți fungi, *Candida* este vizibilă pe frotiul de țesut colorat Gram. Colorația hematoxilină-eozină nu este suficientă pentru a identifica *Candida* în probele tisulare. Când este pozitivă, colorația cu tuș de India a lichidului cefalorahidian (LCR) este diagnostică pentru criptococoză. Cele mai multe laboratoare folosesc actual colorația fluorocalcică albă, cuplată cu microscopie fluorescentă, pentru identificarea fungilor în probele lichide.

Investigațiile suplimentare ale diagnosticului infecțiilor organelor profunde au furnizat o varietate de teste cu grade diferite de specificitate și sensibilitate. Cele mai de încredere teste sunt detectarea anticorpilor anti-*Coccidioides immitis* în ser și LCR, a antigenului *Histoplasma capsulatum* în urină, ser și LCR și antigenului criptococic polizaharidic în ser și LCR. Aceste teste au sensibilitate și specificitate generale de 90%; oricum, deoarece există variabilitate între laboratoare, este recomandabilă testarea multiplă. Testul pentru galactomanan a fost utilizat extensiv în Europa și în prezent a fost aprobat și în Statele Unite pentru diagnosticul aspergilozei. Surse de preocupare privind galacomananul sunt incidența rezultatelor fals-negative și necesitatea testelor seriate multiple pentru a reduce această incidență. Testul β-glucan pentru *Candida* este, de asemenea, în curs de evaluare, dar, ca și testul galactomanan, necesită validare suplimentară; acest test are valoare predictivă negativă de aproximativ 90%. Numeroase teste de reacție de polimerizare în lanț pentru detectarea antigenilor și tehnicile de hibridizare a acidului nucleic sunt în diverse stadii de dezvoltare.

Dintre organismele fungice, *Candida* este de departe cel mai frecvent recuperat din sânge. Deși speciile de *Candida* pot fi detectate cu orice sistem automat de culturi sangvine larg folosite în prezent, tehnica de centrifugare-liză crește sensibilitatea culturilor sangvine pentru *Candida* și pentru organisme mai puțin comune (ex. *H. capsulatum*). Centrigufarea-liza trebuie folosită când se suspectează infecția fungică diseminată.

Cu excepția cazurilor de coccidioidomicoză, criptococoză și histoplasmoză, nu există teste total validate și utilizate pe scară largă pentru serodiagnosticul infecțiilor fungice diseminate. Testele cutanate pentru micozele endemice nu mai sunt disponibile.

TRATAMENT Infecțiile fungice

Această prezentare intenționează să fie o scurtă vedere de ansamblu asupra strategiilor generale de utilizare a agenților antifungici în tratamentul infecțiilor fungice. Schemele, posologia și strategiile sunt detaliate în capitolul micozelor specifice care urmează în această secțiune.

Cum organismele fungice sunt celule eucariote care conțin cele mai multe din aceleași organite (cu multe din aceleași funcții fiziologice) ca celulele umane, identificarea medicamentelor care ucid sau inhibă selectiv fungii, dar nu sunt toxice pentru celulele umane a fost foarte problematică. De departe, în medicina clinică au fost introduși mai puțini agenți antifungici față de cei antibacterieni.

AMFOTERICINA B Introducerea amfotericinei B (AmB) în ultima perioadă a anilor 1950 a revoluționat tratamentul infecțiilor fungice ale organelor profunde. Înainte ca AmB să fie disponibilă, meningita criptococică și alte infecții fungice diseminate erau aproape întotdeauna fatale. Timp de aproximativ un deceniu după introducerea ei, AmB a fost singurul agent eficient pentru tratamentul infecțiilor fungice potențial letale. AmB rămâne agentul fungic cu spectrul cel mai larg, dar are câteva dezavantaje, inclusiv nefrotoxicitate semnificativă, lipsa formulării orale, efecte secundare neplăcute (febră, frisoane și greață) în timpul tratamentului. Pentru a împiedica nefrotoxicitatea și efectele secundare ale perfuziei, au fost dezvoltate formulările lipidice ale AmB, care au înlocuit virtual formularea originală coloidală dezoxicolat în uzul clinic (chiar dacă formularea veche este încă disponibilă). Formulările lipidice includ AmB lipozomală (L-AmB; 3-5 mg/kg pe zi) și AmB complex lipidic (ABCL; 5mg/kg zilnic). Al treilea preparat, dispersia coloidală de AmB (ABDC; 3-4 mg/kg zilnic) este utilizat rar din cauza incidenței crescute a efectelor secundare asociate cu perfuzia. (Dozele listate sunt dozele standard pentru adulții cu infecție invazivă.)

Formulările lipidice ale AmB au dezavantajul de a fi considerabil mai scumpe decât dezoxicolatul. Experiența privind eficiența comparată, toxicitatea și avantajele diferitelor formulări pentru infecțiile fungice clinice specifice (ex. infecția sistemului nervos central [SNC]) încă se acumulează. Rămâne o problemă controversată dacă există o diferență semnificativă clinică între aceste medicamente în ceea ce privește penetrarea SNC sau toxicitatea. În ciuda acestor probleme și a costurilor, în prezent, în țările dezvoltate, formulările lipidice sunt mult mai frecvent folosite decât AmB dezoxicolat. În țările în curs de dezvoltare, AmB dexoxicolat este încă preferată din cauza costului formulării lipidice.

AZOLII Această clasă de medicamente antifungice oferă avantaje importante față de AmB: nefrotoxicitate mică sau absentă și disponibilitate sub formă de preparate orale. Azolii inițiali au inclus ketoconazolul și miconazolul, înlocuiți de agenți mai noi pentru tratamentul infecțiilor organelor profunde. Mecanismul de acțiune al azolilor este inhibarea sintezei ergosterolului

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

din peretele celular fungic. Spre deosebire de AmB, aceste medicamente sunt considerate fungistatice, nu fungicide.

Fluconazolul De la introducerea sa, fluconazolul a jucat un rol extrem de important în tratamentul unei mari varietăți de infecții fungice severe. Principalele sale avantaje sunt disponibilitatea formulărilor atât orală, cât și *i.v.*, timp de înjumătățire mare, penetrare satisfăcătoare a celor mai multe lichide corporale (inclusiv lichidul ocular și LCR) și toxicitate minimă (în special raportat la AmB). Dezavantajele includ hepatotoxicitate (de obicei reversibilă) și – la doze crescute – alopecie, slăbiciune musculară și xerostomie cu gust metalic. Fluconazolul nu este eficient în tratamentul aspergilozei, mucormicozei sau infecțiilor cu *Scedosporium apiosperum*. Este mai puțin eficient decât azolii mai noi împotriva *C. glabrata* și *C. krusei*.

Fluconazolul a devenit agentul de elecție pentru tratamentul meningitei coccidioidiene, deși au urmat recidive după terapia cu acest medicament. În plus, este util pentru terapiile de consolidare și de întreținere în meningita criptococică. Acest agent s-a dovedit la fel de eficace ca AmB în tratamentul candidemiei. Eficacitatea fluconazolului în candidemie și toxicitatea relativ minimă a medicamentului, în conjuncție cu inadecvarea testelor diagnostice pentru candidozele diseminate hematogen, a condus la schimbarea paradigmei pentru managementul candidemiei. Standardul îngrijirii este acum tratarea tuturor pacienților cu candidemie cu un agent antifungic și schimbarea tuturor liniilor lor intravasculare, dacă este posibil, mai degrabă decât îndepărtarea singurei linii suspecte și observarea pacientului. Schema uzuală de fluconazol pentru tratamentul candidozei este de 400 mg/zi administrat până la 2 săptămâni după ultima hemocultură pozitivă.

Fluconazolul este considerat eficient ca profilaxie fungică pentru primitorii de transplant de măduvă osoasă și pacienții cu risc crescut de transplant hepatic. Uzul general pentru profilaxie la pacienții cu leucemie, la cei cu SIDA cu număr mic de celule CD4 + și la pacienții din unitățile de terapie intensivă chirurgicală rămâne controversat.

Voriconazolul Disponibil atât în formulare orală, cât și *i.v.*, voriconazolul are un spectru mai larg decât fluconazolul împotriva speciilor de *Candida* (inclusiv *C. glabrata* și *C. krusei*) și este activ împotriva *Aspergillus*, *Scedosporium* și *Fusarium*. Este considerat în general medicamentul de elecție de primă linie în tratamentul aspergilozei. Câteva raportări de caz au arătat că este eficient la pacienți cu coccidioidomicoză, blastomicoză și histoplasmoză, dar, din cauza datelor limitate, acest agent nu este recomandat pentru tratamentul micozelor endemice. Printre dezavantajele voriconazolului (comparativ cu fluconazolul) sunt interacțiunile mai numeroase cu multe din medicamentele utilizate la pacienții predispuși la infecții fungice. Hepatotoxicitatea, rash-ul cutanat (inclusiv fotosensibilitatea) și tulburările vizuale sunt relativ comune. Acum este recomandată supravegherea cancerului cutanat la pacienții care iau voriconazol. Este de asemenea, considerat a fi mai scump decât fluconazolul. Mai mult, este recomandată monitorizarea nivelului de voriconazol la anumiți pacienți, deoarece (1) acest medicament este complet metabolizat în ficat de CYP2C9, CYP3A4 și CYP2C10 și (2) există variabilitate genetică umană a activității CYP 2C19. Dozajele trebuie reduse corespunzător la pacienții cu insuficiență hepatică. Ajustarea dozelor pentru insuficiența renală nu este necesară; în orice caz, deoarece formularea *i.v.* este preparată cu ciclodextrină, trebuie să nu fie administrată pacienților cu insuficiență renală severă.

Itraconazolul Itraconazolul este disponibil în formulare *i.v.* și orală (capsule și suspensie). Nivelul sangvin variabil la pacienții care iau itraconazol oral reflectă un dezavantaj comparativ cu alți azoli. Este un medicament de elecție pentru histoplasmoza și blastomicoza ușoare-moderate și a fost folosit adesea pentru candidoza cutaneomucoasă cronică. A fost aprobat de FDA pentru utilizarea la pacienții neutropenici febrili. S-a dovedit util pentru tratamentul coccidioidomicozei cronice, sporotricozei și infecției cu *S apiospermum*. Infecțiile fungice cutaneomucoase și cutanate tratate cu succes cu itraconazol includ candidoza orofaringiană (în special la pacienții cu SIDA), pitiriazis versicolor, tinea capitis și onicomicoza. Dezavantajele itraconazolului includ slaba penetrare în LCR, folosirea ciclodextrinei atât în suspensia orală, cât și în prepatul *i.v.*, absorbția variabilă a medicamentului în formă de capsule și nevoia de monitorizare a nivelului sangvin la pacienții care iau capsule pentru micoze diseminate. Cazurile raportate de insuficiență cardiacă convestivă severă la pacienții care iau itraconazol au reprezentat o sursă de îngrijorare. Ca și alți azoli, itraconazolul poate cauza toxicitate hepatică.

Posaconazolul Posaconazolul este aprobat de FDA pentru proxilaxia aspergilozei și candidozei la pacienții cu risc crescut de dezvoltare a acestor infecții, din cauza imunocompromiterii severe. A fost aprobat și pentru tratamentul candidozelor orofaringiene și a fost evaluat pentru tratamentul zigomicozei, fusariozei, aspergilozei, criptococozei și a altor forme variate de infecții candidozice. Studiile relevante privind posaconazolul în zigomicoză, fusarioză și aspergiloză au examinat terapia de salvare. Un studiu a peste 90 de pacienți cu zigomicoză refractară la alte terapii a furnizat rezultate încurajatoare. Nu a fost încă raportat niciun studiu cu posaconazol pentru tratamentul candidemiei. Raportări de caz au descris eficacitatea medicamentului în coccidioidomicoză

și histoplasmoză. Studiile controlate au arătat eficiența sa ca agent profilactic la pacienții cu leucemie acută și la primitorii transplantului de măduvă osoasă. În plus, a fost găsit eficient împotriva speciilor *Candida* rezistente la fluconazol. Rezultatele unui studiu la scară largă al folosirii posaconazolului ca terapie de salvare pentru aspergiloză a indicat că reprezintă o alternativă la alți agenți; în orice caz, acel studiu a precedat utilizarea voriconazolului și echinocandinelor.

ECHINOCANDINELE Echinocandinele, ce includ medicamentele aprobate de FDA caspofungin, anidulafungin și micafungin, au crescut considerabil arsenalul antifungic. Toți acești trei agenți inhibă β-1,3-glucan-sintetaza, necesară pentru sinteza peretelui celular la fungi și care nu este o componentă a celulelor umane. Niciunul din acești agenți nu este disponibil momentan în formulare orală. Echinocandinele sunt considerate fungicide pentru *Candida* și fungistatice pentru *Aspergillus*. Până acum, utilizarea cea mai extinsă este împotriva infecțiilor candidozice. Au două avantaje: activitate cu spectru larg împotriva tuturor speciilor de *Candida* și toxicitate relativ scăzută. Concentrațiile minime inhibitorii (CMI) ale tuturor echimocandinelor sunt crescute împotriva *C. parapsilosis;* nu este clar dacă aceste valori mai mari ale CMI reprezintă o eficiență clinică mai mică împotriva acestor specii. Echinocandinele sunt printre cei mai siguri agenți antifungici.

În studii controlate, *caspofungin* s-a dovedit cel puțin la fel de eficient ca AmB în tratamentul candidemiei și candidozei invazive și la fel de eficient ca fluconazolul în tratamentul esofagitei candidozice. În plus, caspofungin a fost eficient ca terapie de salvare pentru aspergiloză. *Anidulafungin* a fost aprobat de FDA ca terapie pentru candidemie la pacienții non-neutropenici și în esofagita, infecția intraabdominală și peritonita cu *Candida*. În studii controlate, anidulafungin s-a dovedit a nu fi inferior, ci posibil superior fluconazolului împotriva candidemiei și candidozei invazive. Este la fel de eficace ca fluconazolul împotriva esofagitei candidozice. Când anidulafungin este folosit cu ciclosporină, tacrolimus sau voriconazol, ajustarea dozei nu este necesară pentru niciunul din medicamentele combinației. *Micafungin* a fost aprobat pentru tratamentul candidozei esofagiene și candidemiei și pentru profilaxia pacienților cu transplant de celule stem. Într-un studiu comparativ, micafungin nu a fost inferior caspofunginului în tratamentul candidemiei. Astfel, studiile au arătat că administrarea concomitentă a micafunginului și ciclosporinei nu necesită ajustări de doză pentru niciunul din medicamente. Când micafungin este administrat cu sirolimus, suprafața de sub curbă crește pentru sirolimus, necesitând de obicei reducere a dozei. În studii deschise, s-au obținut rezultate favorabile pentru micafungin în tratamentul infecțiilor profunde cu *Aspergillus* și *Candida*.

FLUCITOZINA (5-FLUOROCITOZINA) Uzul flucitozinei s-a diminuat, pe măsură ce s-au dezvoltat medicamente antifungice noi. Flucitozina are un mecanism unic de acțiune, bazat pe conversia intrafungică la 5-fluorouracil, toxic pentru celulele fungice. Dezvoltarea rezistenței la acest compus a limitat utilizarea sa ca agent singular. Flucitozina este aproape totdeauna utilizată în combinație cu AmB. Penetrarea sa bună în LCR o face atractivă pentru utilizarea împreună cu AmB în tratamentul meningitei criptococice.

Flucitozina a fost, de asemenea, recomandată pentru tratarea meningitei candidozice în combinație cu AmB; nu au fost realizate studii comparative cu AmB singură. A fost observată depresia măduvei osoase, semnificativă și frecventă, la flucitozină, când este utilizată cu AmB.

GRISEOFULVINA ȘI TERBINAFINA Din punct de vedere istoric, griseofulvina a fost utilizată în primul rând pentru impetigo. Pe obicei, este administrată perioade relativ mari. Terbinafina a fost folosită în primul rând pentru onicomicoză, dar și pentru impetigo. În studii comparative, terbinafina a fost la fel de eficientă ca itraconazolul și mai eficientă decât griseofulvina pentru ambele afecțiuni.

AGENȚII FUNGICI TOPICI O prezentare detaliată a agenților utilizați pentru tratamentul infecțiilor fungice cutanate și onicomicozei este dincolo de scopul acestui capitol; cititorul este îndrumat spre literatura dermatologică. Pentru tratamentul infecțiilor cutanate fungice obișnuite, au fost folosite multe clase de compuși. Printre azolii utilizați se numără clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, sulconazol, ketoconazol, tioconazol, butoconazol și terconazol. În general, tratamentul topic al candidozei vaginale a avut succes. Deoarece se consideră că există diferențe mici ale eficacității diverselor preparate vaginale, alegerea agentului este realizată de specialist și/sau pacient, pe baza preferinței și a disponibilității. Fluconazolul administrat oral în doză de 150 mg are avantajul de a nu necesita repetarea aplicării intravaginale. Nistatinul este o polienă folosită deopotrivă pentru afte orofaringiene și candidoză vaginală. Agenți utili din alte clase includ ciclopirox olamină, haloprogin, terbinafină, naftifină, tolnaftat și acid undecilenic.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 43

URGENȚELE ONCOLOGICE

Rasim Gucalp ■ Janice Dutcher

Urgențele la pacienții cu cancer pot fi clasificate în trei grupe: presiune sau obstrucție cauzată de o leziune înlocuitoare de spațiu, probleme metabolice sau hormonale (sindroame paraneoplazice) și complicații legate de tratament.

URGENȚELE ONCOLOGICE STRUCTURAL OBSTRUCTIVE

SINDROMUL DE VENĂ CAVĂ SUPERIOARĂ

Sindromul de venă cavă superioară (SVCS) reprezintă manifestarea clinică a obstrucției venei cave superioare (VCS), cu reducerea severă a întoarcerii venoase din extremitatea cefalică, gât și extremitățile superioare. Tumorile maligne, precum cancerul pulmonar, limfoamele și tumorile metastatice, sunt responsabile pentru majoritatea cazurilor de SVCS. Odată cu extinderea utilizării dispozitivelor intravasculare (ex. catetere de acces venos central permanent, legături pentru pacemaker/defibrilator), prevalența cauzelor benigne de SVCS este în creștere, numărând cel puțin 40% din cazuri. Cancerul pulmonar, în special cu histologie de celule mici sau scuamoase, numără aproximativ 85% din toate cazurile de origine malignă. La adulții tineri, limfomul malign este o cauză principală de SVCS. Limfomul Hodgkin implică mediastinul mai frecvent decât alte limfoame, dar determină rareori SVCS. Când SVCS este observat la un bărbat tânăr cu masă mediastinală, diagnosticul diferențial este limfom vs tumoră primară mediastinală cu celule germinale. Cancerele metastatice în mediastin, cum ar fi carcinoamele testicular și mamar, constituie o proporție mică a cazurilor. Alte cauze includ tumori benigne, anevrism aortic, tiromegalie, tromboză și mediastinită fibrozantă din iradiere anterioară, histoplasmoză sau sindrom Behçet. SVCS, ca manifestare inițială a sindromului Behçet, poate fi cauzat de inflamația VCS asociată cu tromboza.

Pacienții cu SVCS prezintă de obicei tumefacție la nivelul gâtului și feței (în special perioculară), dispnee și tuse. Alte simptome includ disfonie, tumefacție lingual, cefalee, congestie nazală, epistaxis, hemoptizie, disfagie, durere, vertij, sincopă și letargie. Aplecarea înainte sau clinostatismul pot agrava simptomele. Manifestările fizice caracteristice sunt: dilatarea venelor gâtului, un număr crescut de vene colaterale ce converg spre peretele toracic anterior, cianoză, edem facial, al brațelor și toracic. Cazurile mai severe includ proptoză, edem lingual și laringian și obnubilare. Tabloul clinic este mai ușor dacă obstrucția este localizată superior de vena azygos. Simptomatologia este de obicei progresivă, dar în anumite cazuri se poate ameliora odată cu dezvoltarea circulației colaterale.

Semnele și simptomele edemului cerebral și/sau laringian, deși rare, se asociază cu prognostic mai slab și necesită evaluare urgentă. Convulsiile sunt mult mai probabil corelate cu metastazele cerebrale decât cu edemul cerebral prin ocluzie venoasă. Pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici și SVCS au o incidență a metastazelor cerebrale mai mare decât cei fără SVCS.

Simptomele cardiorespiratorii în repaus, în special la modificări de poziție, sugerează obstrucția căilor respiratorii și vasculară semnificative și rezerve fiziologice limitate. Pot apărea stopul cardiac sau insuficiența respiratorie, în special la pacienții cărora li se administrează sedative sau care se află sub anestezie generală.

Rareori, se pot dezvolta varice esofagiene. Acestea sunt varice „de coborâre", bazate pe direcția fluxului sangvin, de la nivelul extremității cefalice spre caudal (în contrast cu „varicele de urcare" asociate cu flux dinspre caudal spre cranial, din hipertensiunea portală). Dacă obstrucția VSC este proximală venei azygous, varicele se dezvoltă în treimea superioară a esofagului. Dacă obstrucția implică sau este localizată distal de vena azygos, varicele apar pe întreaga lungime a esofagului. Sângerarea variceală poate fi o complicație tardivă a SVCS cronic.

Diagnosticul de SVCS este unul clinic. Cea mai importantă modificare radiografică toracică este lărgirea mediastinului superior, mai frecvent pe partea dreaptă. Revărsatul pleural apare doar la 25% din pacienți, deseori pe dreapta. Majoritatea acestor revărsate sunt exsudative și ocazional chiloase. Oricum, o radiografie toracică normală este compatibilă cu diagnosticul, dacă sunt prezente alte modificări

caracteristice. CT oferă cea mai de încredere vizualizare a anatomiei mediastinale. Diagnosticul de SVCS necesită opacifierea diminuată sau absentă a structurilor venoase centrale, cu circulație venoasă colaterală proeminentă. IRM nu are avantaje față de CT. Procedurile invazive, inclusiv bronhoscopia, puncția biopsia percutanată, mediastinoscopia și chiar toracotomia, pot fi realizate de un specialist priceput fără niciun risc major de hemoragie. Pentru pacienții cu un cancer cunoscut nu sunt necesare investigații detaliate și tratamentul adecvat poate fi început după efectuarea TC toracice. Pentru cei fără antecedente de malignitate, este esențială evaluarea detaliată în vederea excluderii cauzelor benigne și determinării diagnosticului specific pentru direcționarea terapiei potrivite.

TRATAMENT **Sindromul de venă cavă superioară**

Complicația potențial letală determinată de o masă mediastinală superioară este obstrucția traheală. Obstrucția căilor aeriene superioare necesită terapie de urgență. Diureticele și dieta hiposodată, ridicarea capului și administrarea de oxigen pot produce ameliorarea temporară a simptomatologiei. Glucocorticoizii pot fi utilizați pentru scăderea maselor de limfom; nu aduc beneficii la pacienții cu cancer pulmonar.

Radioterapia este tratamentul primar pentru SVCS cauzat de cancerul pulmonar fără celule mici și alte tumori solide metastatice. Chimioterapia este eficientă când cancerul subiacent este carcinom pulmonar cu celule mici, limfom sau tumoră cu celule germinale. SVCS recidivează la 10-30% din pacienți; poate fi paliat prin folosirea stenturilor intravenoase auto-extensibile (**Fig. 43-1**). Aplicarea precoce a stenturilor poate fi necesară la pacienții cu simptome severe; în orice caz, creșterea promptă a întoarcerii venoase după stentare poate precipita insuficiența cardiacă și edemul pulmonar. Intervenția chirurgicală oferă ameliorare imediată pentru pacienții la care cauza este un proces benign.

Ameliorarea clinică apare la majoritatea pacienților, deși poate fi determinată de dezvoltarea circulației colaterale adecvate. Mortalitatea asociată cu SVCS nu este legată de obstrucția venei cave, ci de cauza subiacentă.

SVCS ȘI CATETERELE VENOASE LA ADULȚI

Utilizarea pe termen lung a cateterelor venoase centrale a devenit o practică uzuală la pacienții cu cancer. Poate apărea tromboza vaselor mari. În aceste cazuri, îndepărtarea cateterului trebuie combinată cu anticoagulare, pentru prevenirea embolizării. SVCS din aceste cazuri, dacă este detectat din timp, poate fi tratat cu terapie fibrinolitică fără sacrificarea cateterului. La pacienții cu cancer, nu se recomandă folosirea de rutină a warfarinei sau a heparinei cu greutate moleculară mică în doze mici, pentru prevenirea trombozei legată de catetere de acces central venos permanent.

REVĂRSATUL/TAMPONADA PERICARDIC(Ă)

Boala pericardică malignă este descoperită la autopsie la 5-10% din pacienții cu cancer, cel mai frecvent cu cancer pulmonar, mamar, leucemii și limfoame. Tamponada cardiacă este rară ca prezentare inițială a neoplaziei toracice. Originea nu este malignă la 50% din pacienții cu cancer cu boală pericardică simptomatică, dar poate fi legată de iradiere, pericardita indusă medicamentos, hipotiroidism, pericardita idiopatică, infecție sau boli autoimune. Apar două tipuri de pericardite de iradiere: pericardită inflamatorie acută, expansivă, ce apare în lunile de iradiere, și care de obicei se resoarbe spontan, și pericardită cronică, ce poate apărea până la 20 de ani posterapie de iradiere și este însoțită de îngroșarea pericardică.

Cei mai mulți pacienți cu metastaze pericardice sunt asimptomatici. În orice caz, simptomele comune sunt dispneea, tusea, durerea toracică, ortopneea și astenia. Revărsatul pleural, tahicardia sinusală, distensia venoasă jugulară, hepatomegalia, edemul periferic și cianoza sunt cele mai frecvente manifestări fizice. Modificările diagnostice relativ specifice, precum pulsul paradoxal, diminuarea zgomotelor cardiace, pulsul alternant (undele pulsului alternează între amplitudinea maximă și cea minimă la bătăi succesive) și frecătura sunt mai rare decât în boala pericardică nonmalignă. Radiografiile toracice și ECG indică anomalii la 90% din pacienți, dar jumătate din acestea sunt nespecifice. Ecocardiografia este testul diagnostic cel mai util. Lichidul pericardic poate fi seros, serosangvinolent sau hemoragic, iar examinarea sa citologică este diagnostică pentru cei mai mulți pacienți. Pacienții cu cancer cu revărsat pericardic ce prezintă celule maligne la citologie au o rată de supraviețuire scăzută, de aproximativ 7 săptămâni.

TRATAMENT **Revărsatul/tamponada pericardic(ă)**

Pericardocenteza cu sau fără introducerea agenților sclerozanți, crearea unui ferestre pericardice, decorticarea completă pericardică, iradierea cardiacă sau chimioterapia sistemică sunt tratamente eficiente. Tamponada pericardică acută cu instabilitate hemodinamică potențial letală necesită drenajul imediat al lichidului. Acesta poate fi realizat rapid prin pericardocenteză. Rata recurenței după drenajul prin cateter percutanat este de aproximativ 20%. Scleroterapia (instilarea pericardică de bleomicină, mitomicină C sau tetraciclină) poate scădea recidivele. Alternativ, pericardotomia subxifoidiană poate fi realizată în 45 de minute sub anestezie locală. Fenestrația pericardică toracoscopică poate fi realizată pentru cauze benigne; în orice caz, 60% din revărsatele pericardice maligne recidivează după această procedură.

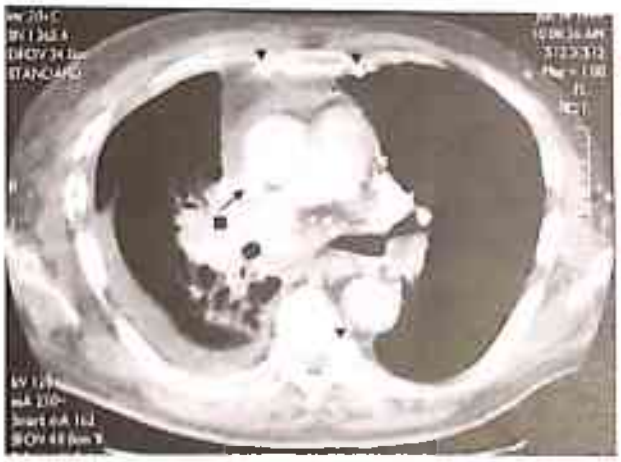
OBSTRUCȚIA INTESTINALĂ

Obstrucția și reobstrucția intestinală sunt probleme uzuale la pacienții cu cancer în fază avansată, în special în

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

A



B

C

FIGURA 43-1
Sindromul de venă cavă superioară A. Radiografia toracică a unui bărbat în vârstă de 59 de ani cu SVCS recurent cauzat de cancer pulmonar fără celule mici, ce indică masă paratraheală dreaptă cu revărsat pleural drept. **B.** TC a aceluiași pacient demonstrează obstrucția VCS cu tromboză *(săgeata)* determinată de cancer pulmonar *(pătrat)* și colaterale *(vârfuri de săgeată)*. **C.** Angioplastia cu balon *(vârf de săgeată)* cu endoproteză Wallstent *(săgeată)* la același pacient.

carcinomul ovarian și cel colorectal. În orice caz, alte cancere, precum cel pulmonar sau mamar și melanomul pot metastaza în abdomen, determinând obstrucție intestinală. Tipic, în carcinomatoza peritoneală, obstrucția apare în multiple locuri. Melanomul are predilecția de a implica intestinul subțire; această implicare poate fi izolată și rezecția poate determina supraviețuire prelungită. Pseudoobstrucția intestinală este cauzată de infiltrarea mezenterului sau musculaturii intestinale de tumoră, implicarea plexului celiac sau neuropatie paraneoplazică la pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici. Neuropatia paraneoplazică este asociată cu anticorpi IgG reactivi la neuronii plexurilor mienteric și submucos jejunale și gastrice. Cancerul ovarian poate conduce la obstrucția sau pseudoobstrucția lumenului, produsă când invazia circumferențială a segmentelor intestinului împiedică progresia viitoare a contracțiilor peristaltice.

Debutul obstrucției este de obicei insidios. Durerea este cel mai comun simptom și are caracter colicativ; poate fi cauzată și de distensia abdominală, mase tumorale sau hepatomegalie. Voma poate fi intermitentă sau continuă. Pacienții cu obstrucție completă au de obicei constipație. Examinarea fizică poate revela distensie abdominală cu

timpanism, ascită, peristaltism vizibil, zgomote intestinale de tonalitate înaltă și mase tumorale. Filmele radiografice abdominale, simple în ortostatism, pot indica niveluri hidro-aerice multiple și dilatarea intestinului mic sau mare. Dilatația cecală acută >12-14 cm este considerată urgență chirurgicală, din cauza probabilității mari de ruptură. CT este utilă pentru diferențierea cauzelor obstructive benigne de cele maligne la pacienții care au suportat intervenție chirurgicală pentru neoplasm. Obstrucția malignă este sugerată de o masă la locul obstrucției sau intervenției anterioare, adenopatie sau o zonă abruptă de tranziție sau îngroșarea neregulată a intestinului la locul obstrucției. Obstrucția benignă este mai probabilă când TC indică modificări vasculare mezenterice, un volum mare de ascită sau zonă netedă de tranziție și îngroșare intestinală uniformă la locul obstrucției. Prognosticul pentru pacientul cu cancer care dezvoltă obstrucție intestinală este prost; supraviețuirea medie este de 3-4 luni. Aproximativ 25-30% din pacienți sunt descoperiți cu obstrucție intestinală de alte cauze decât cancer. Adeziunile din operații anterioare constituie o cauză benignă comună. Ileusul indus de alcaloizii din vinca, narcotice sau alte medicamente reprezintă altă cauză reversibilă.

TRATAMENT **Obstrucția intestinală**

Managementul obstrucției intestinale la pacienții cu neoplazie avansată depinde de extinderea malignității subiacente și de statusul funcțional al organelor mari. Managementul inițial trebuie să includă evaluarea chirurgicală. Operațiile nu sunt întotdeauna un succes și pot conduce la complicații ulterioare, cu o rată de mortalitate importantă (10-20%). Laparoscopia poate diagnostica și trata obstrucția intestinală malignă în anumite cazuri. Stenturile metalice autoextensibile plasate în pilor, duoden, jejun proximal, colon sau rect pot ameliora simptomele obstructive din acele locuri fără intervenție chirurgicală majoră. Pacienții cunoscuți cu neoplasm intraabdominal avansat trebuie incluși într-o cură prelungită de management conservator, inclusiv decompresie nazogastrică. Endoscopia percutanată sau plasarea chirurgicală a unei sonde de gastrostomă reprezintă opțiuni pentru ameliorarea greții și vomei, așa-numita „gastrostomie de ventilație". Tratamentul cu antiemetice, antispastice și analgezice poate permite pacienților să rămână neinternați. Octreotidul poate ameliora simptomele obstructive, în ciuda efectului său inhibitor asupra secreției gastrointestinale.

OBSTRUCȚIA URINARĂ

Obstrucția urinară poate apărea la pacienții cu neoplasm prostatic sau ginecologic, în special carcinom cervical, și boală metastatică de la alte localizări primare, precum carcinom mamar, gastric, pulmonar, colonic și pancreatic, sau limfoame. Radioterapia tumorilor pelvine poate cauza fibroză și obstrucție uretrală consecutivă. Obstrucția evacuării vezicii este de obicei cauzată de cancer prostatic și cervical și poate conduce la hidronefroză bilaterală și insuficiență renală.

Durerea în flanc este cel mai comun simptom. Infecția persistentă a tractului urinar, proteinuria persistentă sau hematuria la pacienții cu cancer ar trebui să ridice suspiciunea de obstrucție ureterală. Pot apărea anurie totală și/sau anurie alternantă cu poliurie. O creștere lentă, continuă a nivelului de creatinină serică necesită evaluare imediată. Ecografia renală reprezintă metoda cea mai sigură și ieftină de a identifica hidronefroza. Funcționarea unui rinichi obstruat poate fi evaluată prin scintigrafie. CT poate indica punctul obstrucției și identifica masa sau adenopatia retroperitoneală.

TRATAMENT **Obstrucția urinară**

Obstrucția asociată cu dureri în flanc, sepsis sau formare de fistulă este o indicație pentru derivație urinară imediată paliativă. Pot fi plasate stenturi ureterale interne sub anestezie locală. Nefrostomia percutanată oferă o abordare alternativă pentru drenaj. În cazul obstrucției sfincterului vezical de cauză neoplazică, se poate utiliza cistostomia suprapubiană pentru drenaj.

OBSTRUCȚIA BILIARĂ MALIGNĂ

Această problemă clinică uzuală poate fi cauzată de un carcinom primar apărut în pancreas, ampula Vater, tractul biliar sau ficat, ori de o boală metastatică a nodulilor limfatici periductali sau a parenchimului hepatic. Cele mai frecvente tumori metastatice care determină obstrucție sunt cancerul gastric, colonic, mamar și pulmonar. Simptomele uzuale sunt: icter, scaune decolorate, urină închisă, prurit și scădere în greutate din cauza malabsorbției. Durerea și infecția secundară sunt neobișnuite în obstrucția biliară malignă. Ecografia, CT sau colangiografia transhepatică percutanată sau endoscopică retrogradă vor identifica locul și natura obstrucției biliare.

TRATAMENT **Obstrucția biliară malignă**

Intervenția paliativă este indicată doar la pacienții cu prurit rezistent la tratamentul medical, malabsorbție severă sau infecție. Stentarea sub control radiografic, bypass-ul chirurgical sau radioterapia cu sau fără chimioterapie pot atenua obstrucția. Alegerea terapiei trebuie bazată pe localizarea obstrucției (proximală sau distală), tipul tumorii (sensibilă la radioterapie, chimioterapie sau

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

la niciuna) și starea generală a pacientului. În absența pruritului, obstrucția biliară poate fi o cauză de deces în mare parte asimptomatică.

COMPRESIA MĂDUVEI SPINĂRII

Compresia malignă a măduvei spinării (CMMS) este definită drept compresia măduvei spinării și/sau a cozii de cal de o masă tumorală extraduralĂ. Dovada radiologică minimă a compresiei măduvei este reprezentată de indentațiile tecii la nivelul manifestărilor clinice. Compresia măduvei spinării apare la 5-10% din pacienții cu cancer. Tumora epidurală este prima manifestare a neoplasmului la aproximativ 10% din pacienți. Cancerul subiacent este de obicei identificat în timpul evaluării inițiale; cancerul pulmonar este cea mai frecventă cauză de CMMS.

Tumorile metastatice implică coloana vertebrală mult mai des decât oricare altă parte a scheletului osos. Cancerul mamar, prostatic și cel pulmonar sunt cei mai frecvenți factori cauzali. Mielomul multiplu are, de asemenea, o incidență crescută a implicării coloanei vertebrale. Limfoamele, melanomul, cancerul renal și cancerele genito-urinare pot cauza și ele compresia medulară. Coloana toracică reprezintă cea mai frecventă localizare (70%), urmată de cea lombosacrală (20%) și cervicală (10%). Implicarea mai multor localizări este mai frecventă la pacienții cu carcinom mamar și prostatic. Leziunile medulare se dezvoltă când metastazele corpului vertebral sau ale pediculului se măresc și comprimă dura mater subiacentă. Altă cauză a compresiei medulare este extensia directă a unei leziuni paravertebrale prin foramenul intervertebral. Aceste cazuri implică de obicei un limfom, mielom sau neoplasm pediatric. Metastazele parenchimului medular din cauza diseminării hematogene este rară. Metastazele intramedulare pot fi observate în cancerul pulmonar, mielomul multiplu, cancerul renal și cel mamar și sunt frecvent asociate cu metastaze cerebrale și boală leptomeningeală.

Extinderea tumorilor extradurale induce leziuni prin mai multe mecanisme. Obstrucția plexului venos epidural determină edem. Producția locală de citokine inflamatorii ameliorează fluxul sangvin și formarea edemului. Compresia compromite fluxul sangvin, conducând la ischemie. Producția factorului de creștere vasculară endotelială este asociată cu hipoxia măduvei spinării și a fost considerată cauza potențială de deteriorare după leziunile medulare.

Cel mai uzual simptom inițial la pacienții cu compresie medulară este durerea de spate și sensibilitatea localizate ca urmare a implicării vertebrelor de către tumoră. Durerea este de obicei prezentă cu zile sau luni înainte de apariția manifestărilor neurologice. Este exacerbată de mișcare și de tuse sau strănut. Poate fi diferențiată de durerea din hernia de disc prin faptul că se agravează când pacientul este în supinație. Durerea radiculară este mai puțin obișnuită decât durerea de spate localizată și de obicei se dezvoltă mai târziu. Durerea radiculară în zonele cervicale sau lombo-sacrale poate fi unilaterală sau bilaterală. Durerea radiculară de la rădăcinile toracale este de obicei bilaterală și este descrisă de pacienți ca o constricție în bandă în jurul toracelui și abdomenului. Durerea radiculară cervicală tipică iradiază în brațe; în regiunea lombară, iradierea merge în jos pe picior. *Semnul Lhermitte*, o senzație de furnicătură sau electrică în spate și în extremitățile superioare și inferioare după flexia sau extensia gâtului, poate fi un semn precoce de compresiune spinală. Pierderea controlului intestinal sau vezical poate fi semnul de prezentare, dar de obicei apare târziu în evoluție. Ocazional, pacienții se prezintă cu ataxie de mers fără implicare motorie și senzorială, din cauza afectării tractului spinocerebelos.

La examinarea fizică, durerea indusă de ridicarea picioarelor în unghi drept, flexia gâtului sau percuția vertebrală poate ajuta la determinarea nivelului compresiunii spinale. Pacienții dezvoltă insensibilitate și parestezii în extremități sau trunchi. Pierderea sensibilității la înțepătură este la fel de frecventă ca pierderea sensibilității la vibrație sau poziție. Limita superioară a zonei cu pierderea sensibilității este de obicei la una-două vertebre sub locul compresiei. Manifestările motorii includ slăbiciune, spasticitate și întinderi musculare anormale. Reflexul plantar extensor reflectă compresie semnificativă. Reflexele tendinoase profunde pot fi vii. Pierderea motorie și senzorială precede de obicei perturbarea sfincteriană. Pacienții cu disfuncție autonomă pot prezenta scăderea tonusului anal, a sensibilității perineale și distensie vezicală. Absența reflexului constrictor anal sau a reflexului bulbocavernos confirmă implicarea măduvei. În cazuri cu dubii, evaluarea volumului urinar rezidual postgolire poate fi utilă. Un volum rezidual > 150 mL sugerează disfuncția vezicii urinare. Disfuncția autonomă este un factor de prognostic nefavorabil. Pacienții cu simptome neurologice progresive trebuie să beneficieze de examinări neurologice frecvente și intervenție terapeutică rapidă. Alte boli care pot mima compresia spinală includ colapsul vertebral osteoporotic, boala discală, abcesul piogen sau tuberculoza vertebrală, mielopatie de iradiere, leptomeningita neoplazică, tumorile benigne, hematomul epidural și lipomatoza medulară.

Sindromul cozii de cal este caracterizat prin: durere lombară, diminuarea sensibilității fesiere, a zonei postero-superioare a coapselor și perineale, cu distribuție în șa, disfuncție rectală și urinară, impotență sexuală, absența reflexelor bulbo-cavernos, rotulian și ahilean, grade variate de slăbiciune a extremităților inferioare. Acestea reflectă compresia rădăcinilor nervilor care formează coada de cal *(cauda equina)*, după ce părăsesc coloana vertebrală.

Pacienții cu cancer care dezvoltă dureri de spate trebuie evaluați pentru compresia măduvei spinării cât mai curând posibil (**Fig 43-2**). Tratamentul are rată de succes mai mare la pacienții din ambulatoriu care au control sfincterian în momentul inițierii tratamentului. Pacienții trebuie să beneficieze de examinare neurologică și radiografie simplă a coloanei vertebrale. Aceia la care examenul fizic sugerează compresie medulară trebuie să înceapă imediat tratamentul cu dexametazonă (6 mg *i.v.* la fiecare 6 ore).

Eroziunea pediculilor (semnul „bufniței care face cu ochiul") este modificarea radiologică cea mai precoce în tumorile vertebrale. Se mai observă creșterea distanței intrapediculare, distrucție vertebrală, leziuni litice sau sclerotice, vertebre dantelate și colapsul corpului vertebral. Colapsul vertebral nu este un indicator de încredere a prezenței tumorii; aproximativ 20% din cazurile de colaps vertebral, în particular pacienți în vârstă și femei la menopauză, nu sunt cauzate de cancer, ci de osteoporoză. De asemenea, un aspect normal pe radiografii ale coloanei nu exclude diagnosticul de cancer. Rolul scintigrafiei osoase în detectarea compresiei medulare nu este clar; această metodă este sensibilă, dar mai puțin specifică decât radiografia spinală.

Imaginea întregii lungimi a coloanei oferită de IRM este procedura imagistică de elecție. Metastazele epidurale multiple sunt observate la 25% din pacienții cu compresie medulară, iar prezența lor influențează planul de tratament. Pe imaginile ponderate T1, este observat contrastul bun între măduvă, lichidul cefalorahidian și leziunile extradurale. Datorită sensibilității sale de a demonstra înlocuirea măduvei osoase cu tumoră, IRM poate arăta care părți ale vertebrei sunt invadate de neoplasm. IRM vizualizează și masele extradurale intraspinale care comprimă măduva spinării. Imaginile ponderate T2 sunt mult mai utile pentru demonstrarea patologiei intramedulare. IRM cu gadoliniu poate ajuta la delimitarea bolii intramedulare. IRM este la fel de bună sau chiar superioară mielografici plus TC post-mielogramă pentru detectarea bolii epidurale metastatice cu compresie medulară. Mielografia trebuie rezervată pentru pacienții cu imagini RM slabe sau care nu pot efectua IRM prompt. CT în asociere cu mielografia ameliorează detectarea zonelor mici de distrucție spinală.

La pacienții cu compresie medulară și o tumoră primară necunoscută, o investigație simplă incluzând radiografie toracică, mamografie, dozarea antigenului specific prostatic și TC abdominală relevă, de obicei, neoplazia subiacentă.

TRATAMENT Compresia măduvei spinării

Tratamentul pacienților cu compresia măduvei spinării urmărește diminuarea durerii și restaurarea/conservarea funcției neurologice (Fig. 43-2).

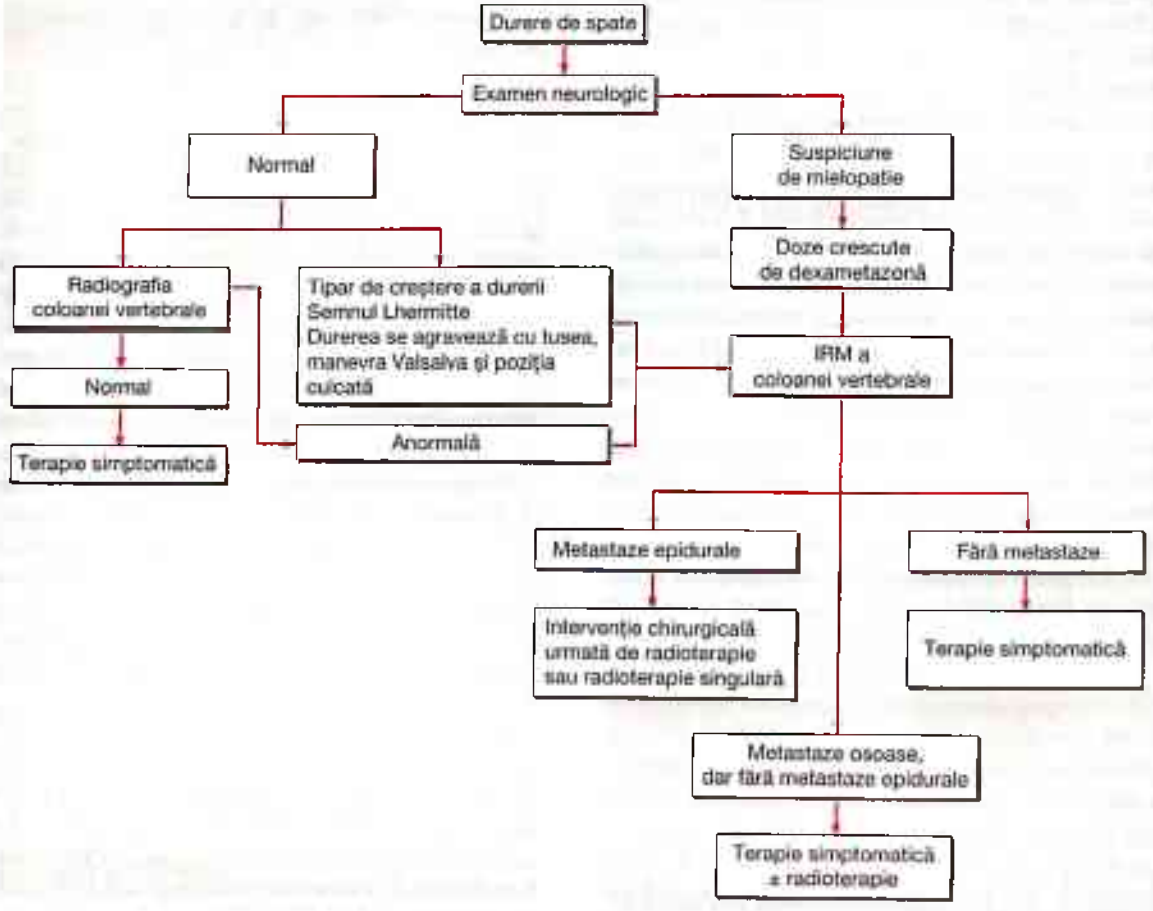


FIGURA 43-2
Managementul pacienților cu cancer care prezintă durere de spate

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Radioterapia plus glucocorticoizii reprezintă în general tratamentul inițial de elecție pentru cei mai mulți dintre pacienții care au compresie medulară. Până la 75% din pacienții tratați în ambulatoriu rămân în ambulatoriu, dar doar 10% din cei cu paraplegie își reiau capacitatea de a merge. Indicațiile de intervenție chirurgicală includ: etiologie necunoscută, eșecul radioterapiei, tip de tumoră radiorezistentă (ex: melanom sau cancer renal), dislocare a fracturii patologice și evoluția rapidă a simptomelor neurologice. Laminectomia este realizată pentru diagnosticul tisular și îndepărtarea depozitelor epidurale localizate posterior, în absența bolii corpului vertebral. Fiindcă cele mai multe cazuri de compresie medulară epidurală sunt cauzate de boală extradurală anterioară sau antero-laterală, rezecția corpului vertebral anterior împreună cu tumora, urmată de stabilizarea coloanei, a avut rezultate favorabile. Un studiu randomizat a arătat că pacienții care au suportat o operație urmată de radioterapie (în 14 zile) și-au păstrat capacitatea de a merge semnificativ mai mult decât cei tratați numai prin radioterapie. Pacienții tratați chirurgical și-au menținut și continența și funcția neurologică semnificativ mai mult decât cei din grupul cu iradiere. Rata de supraviețuire nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri, deși a fost o tendință spre o supraviețuire mai mare în grupul cu intervenție chirurgicală. Studiul a atras critici pentru rezultatele mai slabe decât cele așteptate la pacienții fără intervenție chirurgicală. În orice caz, pacienții trebuie evaluați pentru chirurgie dacă se așteaptă să trăiască mai mult de 3 luni. Radioterapia convențională joacă un rol după chirurgie. Chimioterapia poate avea un rol la pacienții cu tumori chimiosensibile, care au urmat anterior radioterapie pentru aceeași regiune și nu sunt candidați pentru chirurgie. Cei mai mulți pacienți cu cancer prostatic care dezvoltă compresie medulară au urmat deja hormonoterapie; în orice caz, pentru aceia care nu au urmat, deprivarea androgenică este combinată cu intervenția chirurgicală și radioterapia.

Pacienții cu tumori vertebrale metastatice pot beneficia de vertebroplastie percutanată sau chifoplastie, injectarea cimentului acrilic în vertebra colapsată pentru stabilizarea fracturii. Diminuarea durerii este uzuală și au fost observate efecte locale antitumorale. Scurgerea cimentului poate cauza simptome la aproximativ 10% din pacienți. Bisfosfonații pot fi de ajutor în prevenirea SCC la pacienții cu implicare osoasă.

Histologia tumorii este un determinant important atât al recuperării, cât și al supraviețuirii. Debutul rapid și progresia semnelor și simptomelor sunt indicatori de prognostic slab.

HIPERTENSIUNEA INTRACRANIANĂ

Aproximativ 25% din pacienții cu cancer decedează cu metastaze intracraniene. Cancerele care metastazează cel mai des sunt cele pulmonar și mamar și melanomul. Metastazele cerebrale apar adeseori în prezența unei boli sistemice și cauzează frecvent simptomatologie importantă, dizabilitate și deces prematur. Prezentarea inițială a metastazelor cerebrale ale unui cancer primar anterior necunoscut este comună. Cel mai frecvent, neoplasmul primar este cancerul pulmonar. TC și IRM toracice ca analize diagnostice inițiale pot identifica locul biopsiei la cei mai mulți pacienți.

Semnele și simptomele tumorii cerebrale metastatice sunt similare celor din alte leziuni intracraniene expansive: cefalee, greață, vomă, modificări de comportament, convulsii și modificări neurologice progresive, focale. Ocazional, debutul este abrupt, asemănător unui accident vascular cerebral, cu apariția bruscă a cefaleei, greței, vomei, deficitelor neurologice. Acest tablou este de obicei cauzat de hemoragie în metastază. Melanomul, tumorile cu celule germinale și cancerele renale au o incidență particular crescută a hemoragiei intracraniene. Masa tumorală și edemul peritumoral pot cauza obstrucția circulației lichidului cefalorahidian, rezultând hidrocefalie. Pacienții cu hipertensiune intracraniană pot avea edem papilar, cu tulburări vizuale și rigiditatea gâtului. Pe măsură ce masa se mărește, țesutul cerebral poate fi deplasat prin orificiile fixe craniene, producând variate sindroame de herniere.

TC și IRM sunt la fel de eficiente în diagnosticarea metastazelor cerebrale. TC cu contrast trebuie utilizată ca procedură de screening. TC arată metastazele cerebrale ca multiple leziuni accentuate, de dimensiuni variate, înconjurate de zone de edem, cu densitate scăzută. Dacă prin TC cu substanță de contrast se vizualizează o singură leziune sau nu se văd metastaze, trebuie realizată IRM cerebrală. IRM cu gadoliniu este mult mai sensibilă decât TC în descoperirea implicării meningeale și a leziunilor mici, în particular din trunchiul cerebral sau cerebel.

A fost raportată hipertensiune intracraniană secundară terapiei cu tretinoin.

TRATAMENT Hipertensiunea intracraniană

Dexametazona este cel mai bun tratament inițial pentru toți pacienții simptomatici cu metastaze cerebrale. Dacă sunt prezente semne și simptome de herniere cerebrală (în particular cefalee, somnolență și edem papilar), pacientul trebuie intubat și hiperventilat pentru menținerea Pco_2 între 25 și 30 mmHg și să primească perfuzii cu manitol (1-1,5 g/kgc) la fiecare 6 ore. Alte măsuri includ ridicarea capului, restricție lichidiană și administrarea de soluție salină hipertonă cu diuretice. Pacienții cu leziuni multiple trebuie să efectueze iradiere cerebrală completă. Pacienții cu metastază cerebrală singulară și cu boală extracraniană controlată pot fi tratați prin excizie chirurgicală, urmată de radioterapie cerebrală completă, în special dacă sunt mai tineri de 60 de ani. Tumorile radiorezistente trebuie rezecate, dacă este

posibil. Radiochirurgia stereotactică reprezintă un tratament eficient pentru leziunile inaccesibile sau recurente. Cu *gamma-knife* sau un accelerator liniar, fasciculele mici, multiple, bine colimate de radiații ionizante distrug leziunea observată la IRM. Anumiți pacienți cu hipertensiune intracraniană asociată cu hidrocefalie pot beneficia de amplasarea unui șunt. Dacă deteriorarea neurologică nu este inversată prin terapie medicală, pot fi necesare ventriculotomia, pentru îndepărtarea LCR, sau craniotomia - pentru eliminarea tumorilor sau hematoamelor.

MENINGITA NEOPLAZICĂ

Tumora care implică leptomeningele este o complicație atât a tumorilor primare ale sistemului nervos central (SNC), cât și a tumorilor care metastazează în SNC. Incidența este estimată la 3-8% din pacienții cu cancer. Melanomul, cancerele mamar și pulmonar, limfomul (inclusiv asociat cu SIDA) și leucemia acută sunt cele mai frecvente cauze. Metastazele cerebrale intraparenchimatoase sincrone sunt evidente la 11-31% din pacienții cu meningită neoplazică.

Pacienții se prezintă tipic cu semne și simptome neurologice multifocale, incluzând cefalee, anomalii de mers, modificări mentale, greață, vomă, convulsii, durere de spate sau radiculară, slăbiciune la nivelul membrelor. Semnele includ paralizia nervilor cranieni, slăbiciunea extremităților, parestezie și scăderea reflexelor tendoninoase profunde.

Diagnosticul este pus prin demonstrarea celulelor maligne în LCR; în orice caz, până la 40% din pacienți pot avea citologie LCR fals-negativă. Nivelul proteic crescut în LCR este aproape întotdeauna prezent (cu excepția leucemiei cu celule T adulte asociată cu HTLV-1). Pacienții cu semne și simptome neurologice concordante cu meningita neoplazică și citologia LCR negativă, dar nivel proteic mărit în LCR, trebuie să efectueze puncție spinală repetată de cel puțin trei ori pentru examen citologic, înainte de respingerea diagnosticului. Constatările IRM sugestive pentru meningita neoplazică includ: accentuare leptomeningeală, subependimală, durală sau a nervilor cranieni; leziuni cerebrale superficiale; hidrocefalie comunicantă. IRM a coloanei vertebrale este o componentă necesară a evaluării meningitei neoplazice nonleucemice, deoarece aproximativ 20% din pacienți au anomalii spinale, inclusiv accentuarea nodulilor intradurali care sunt diagnostici pentru implicarea leptomenigeală. Leziunile cozii de cal sunt comune, dar pot fi observate leziuni oriunde în canalul spinal. Analizele fluxului LCR radiomarcat sunt anormale la până la 70% din pacienții cu meningită neoplazică: obstrucția evacuării ventriculare, anomalii de flux în canalul spinal sau deteriorarea fluxului peste convexitățile cerebrale pot afecta distribuția chimioterapiei intratecale, conducând la eficacitate scăzută sau toxicitate crescută. Radioterapia poate corecta anomaliile fluxului LCR înainte de utilizarea chimioterapiei intratecale. Meningita neoplazică poate conduce la hipertensiune intracraniană și hidrocefalie. Amplasarea unui șunt ventriculoperitoneal poate diminua eficient simptomele acestor pacienți.

Dezvoltarea meningitei neoplazice apare de obicei în cazul cancerului necontrolat în afara SNC; astfel, prognosticul este slab (supraviețuire medie 10-12 săptămâni). În orice caz, tratamentul meningitei neoplazice poate ameliora simptomele și controla cu succes diseminarea în SNC.

TRATAMENT **Meningita neoplazică**

Chimioterapia intratecală, de obicei metotrexatul, citarabina sau tiotepa, este furnizată prin puncție lombară sau prin rezervor intraventicular (Ommaya) de trei ori pe săptămână, până când LCR este fără celule maligne. Injecțiile sunt administrate de două ori pe săptămână, timp de o lună, și apoi săptămânal, timp de o lună. Preparatul cu eliberare prelungită de citarabină (Depocryte) are un timp de înjumătățire mai lung și este mult mai eficient decât alte formulări. Dintre tumorile solide, cancerul de sân răspunde cel mai bine la terapie. Pacienții cu meningită neoplazică fie prin leucemie acută, fie prin limfom, pot fi vindecați de afecțiunea SNC dacă boala sistemică poate fi eliminată.

CONVULSIILE

Convulsiile care apar la un pacient cu cancer pot fi cauzate de tumora în sine, de tulburări metabolice, leziuni de iradiere, infarctizări cerebrale, encefalopatiile asociate chimioterapiei sau de infecțiile SNC. Boala metastatică a SNC este cea mai comună cauză de convulsii la un pacient cu cancer. În orice caz, convulsiile apar cel mai frecvent în tumorile cerebrale primare decât în leziunile cerebrale metastatice. Convulsiile sunt un simptom de prezentare a metastazelor SNC în 6-29% din cazuri. Aproximativ 10% din pacienții cu metastaze SNC dezvoltă în final convulsii. Tumorile care afectează lobii frontal, temporal și parietal sunt asociate mult mai frecvent cu convulsiile decât leziunile occipitale. Prezența leziunilor frontale se corelează cu convulsii precoce, iar a simptomelor emisferice crește riscul convulsiilor tardive. Atât convulsiile precoce, cât și cele tardive sunt nespecifice la pacienții cu leziuni de fosă posterioară și selare. Convulsiile sunt comune la pacienții cu metastaze în SNC de la melanom și tumori cerebrale primare de grad mic. Foarte rar, medicamentele citotoxice, precum etopozid, busulfan și clorambucil, cauzează convulsii. Altă cauză a convulsiilor legată de terapia medicamentoasă este sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR). Acesta este asociat cu administrarea de cisplatin, 5-fluorouracil, bleomicină, vinblastină, vincristină, etopozid, paclitaxel, ifosfamidă, ciclofosfamidă, doxorubicină, citarabină, metotrexat, oxaliplatin, ciclosporină,

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

tacrolimus și bevacizumab. SLPR este caracterizat de cefalee, alterarea conștienței, convulsii generalizate, tulburări vizuale, hipertensiune și edemul vasogen al substanței albe posterioare cerebrale pe TC/IRM. Convulsiile pot începe focal, dar în mod tipic sunt generalizate.

TRATAMENT **Convulsiile**

Pacienții la care s-au demonstrat convulsii cauzate de metastazele SNC trebuie să primească tratament anticonvulsivant cu fenitoină. Terapia anticonvulsivantă profilactică nu este recomandată, dacă pacientul nu este la risc crescut de convulsii tardive (melanom primar, metastaze hemoragice, tratament cu radiochirurgie). Nivelul fenitoinei serice trebuie monitorizat atent și dozajul trebuie ajustat în funcție de nivelul seric. Fenitoina induce metabolismul hepatic al dexometazonei, reducând timpul de înjumătățire, în timp ce dexometazona poate scădea nivelul fenitoinei. Cele mai multe medicamente anticonvulsivante induc CYP450, care alterează metabolismul agenților antitumorali, inclusiv irinotecan, taxani și etopozid, precum și al agenților moleculari țintiți, precum imatinib, geftinib, erlotinib și tipifarnib. Levetiracetamul și topiramatul sunt agenți anticonvulsivanți nemetabolizați de sistemul citocromului hepatic P450 și nu alterează metabolismul agenților antitumorali.

LEUCOSTAZA PULMONARĂ ȘI INTRACEREBRALĂ

Hiperleucocitoza și sindromul de leucostază asociat reprezintă o complicație potențial fatală a leucemiei acute (în special leucemia mieloidă), care poate apărea când celulele blastice periferice numără > 100 000/mL. Frecvența hiperleucocitozei este 5-13% în leucemia mieloidă acută (LMA) și 10-30% în leucemia limfoidă acută; în orice caz, leucostaza este rară în leucemia limfoidă. La un număr atât de mare al celulelor blastice, viscozitatea sangvină este crescută, fluxul sangvin este încetinit de agregatele de celule tumorale și celulele primitive leucemice mieloide sunt capabile de invadarea prin endoteliu și determinarea hemoragiilor. Creierul și plămânii sunt cel mai frecvent afectați. Pacienții cu leucostază cerebrală pot experimenta stupor, cefalee, amețeală, acufene, tulburări vizuale, ataxie, confuzie, comă sau moarte subită. Administrarea a 600 cGy prin iradierea cerebrală completă poate proteja împotriva acestei complicații și poate fi urmată de instituirea rapidă a terapiei antileucemice. Hidroxiureea, 3-5 g, poate reduce numărul mare de celule blastice, în timp ce algoritmii pentru diagnosticul corect sunt în desfășurare. Leucostaza pulmonară poate fi prezentă prin detresă respiratorie, hipoxemie și progresa spre insuficiență respiratorie. Radiografiile toracice pot fi normale, dar uzual prezintă infiltrate interstițiale sau alveolare. Rezultatele gazometriei arteriale trebuie interpretate cu atenție. Consumul rapid al oxigenului plasmatic de către numărul foarte crescut de leucocite poate cauza falsa reducere a presiunii oxigenului arterial. Puls-oximetria reprezintă metoda cea mai sigură de evaluare a oxigenării la pacienții cu hiperleucocitoză. Leucofereza poate fi utilă în scăderea numărului de blaști circulanți. Tratamentul leucemiei poate determina hemoragie pulmonară prin liza blaștilor în plămâni, denumită *pneumopatia prin liza celulelor leucemice*. Depleția volumului intravascular și transfuziile sangvine nenecesare pot crește vâscozitatea sangvină și agrava sindromul de leucostază. Leucostaza este o manifestare foarte rară a hiperleucocitozei, asociată cu leucemia limfoidă cronică sau mieloidă cronică.

Când leucemia promielocitară acută este tratată cu agenți de diferențiere, precum tretinoin și trioxid de arsenic, poate apărea leucostază cerebrală sau pulmonară, deoarece celulele tumorale se diferențiază în neutrofile mature. Această complicație poate fi total evitată prin utilizarea chimioterapiei citotoxice împreună cu agenți de diferențiere.

HEMOPTIZIA

Hemoptizia poate fi cauzată de afecțiuni nemaligne, dar cancerul pulmonar numără un procentaj ridicat din cazuri. Până la 20% din pacienții cu cancer pulmonar prezintă hemoptizie la un moment dat în evoluție. Metastazele endobronșice din tumorile carcinoide, cancerele de sân, de colon, renal și melanoame pot de asemenea cauza hemoptizie. Volumul sângerării este uneori dificil de evaluat. Hemoptizia masivă este definită ca >200-600 mL de sânge eliminat în 24 de ore. În orice caz, orice hemoptizie trebuie considerată masivă dacă pune viața în pericol. Când apar dificultăți respiratorii, hemoptizia trebuie tratată de urgență. Prioritățile sunt menținerea căilor aeriene libere, optimizarea oxigenării și stabilizarea statusului hemodinamic. *Deseori, pacienții pot comunica unde apare sângerarea.* Ei trebuie poziționați cu partea care sângerează în jos și e necesar să li se administreze oxigen suplimentar. Dacă sângerarea de volum crescut continuă sau căile aeriene sunt compromise, pacientul trebuie intubat și supus bronhoscopiei de urgență. Dacă locul sângerării este detectat, fie pacientul este supus unei proceduri chirurgicale definitive, fie leziunea este tratată cu laser neodimiu: ytriu-aluminiu-granat (Nd:YAG). Opțiunea chirurgicală este preferată. Embolizarea arterei bronșice poate controla sângerarea puternică la 75-90% din pacienți, permițând ca procedura chirurgicală definitivă să se desfășoare mult mai sigur. Embolizarea fără chirurgie definitivă este asociată cu resângerare la 20-50% din pacienți. Hemoptizia recurentă răspunde de obicei la a doua procedură de embolizare. Poate apărea sindromul postembolizare, caracterizat prin durere pleuritică, febră, disfagie și leucocitoză; durează 5-7 zile și se rezolvă cu tratament simptomatic. Necroza peretelui

bronșic sau esofagian, infarctul miocardic sau infarctul măduvei spinării reprezintă complicații rare.

Hemoragia pulmonară, cu sau fără hemoptizie în neoplaziile hematologice, este deseori asociată cu infecții fungice, în special *Aspergillus* sp. După rezolvarea granulocitopeniei, infiltratele pulmonare din aspergiloză pot cavita și cauza hemoptizie masivă. Dacă este posibil, trombocitopenia și defectele de coagulare trebuie corectate. Evaluarea chirurgicală este recomandată la pacienții cu leziuni cavitare legate de aspergiloză.

Bevacizumab, un anticorp anti-factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) care inhibă angiogeneza, a fost asociat cu hemoptizie potențial letală la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici. Pacienții cu această formă de cancer cu leziuni cavitare au risc mai mare de hemoragie pulmonară.

OBSTRUCȚIA CĂILOR RESPIRATORII

Obstrucția căilor respiratorii se referă la un blocaj la nivelul bronșiilor principale sau superior. Poate rezulta fie prin creșterea tumorală intraluminală, fie prin compresia extrinsecă a căilor aeriene. Cea mai comună cauză de obstrucție malignă a căilor respiratorii superioare este invazia dintr-o tumoră primară adiacentă, cel mai frecvent cancer pulmonar, urmat de neoplasm esofagian, tiroidian și mediastinal. Tumorile primare extratoracice, precum cancerele renal, colonic sau mamar, pot cauza obstrucția căilor aeriene prin metastazele endobronșice și/sau ale ganglionilor limfatici mediastinali. Pacienții se pot prezenta cu dispnee, hemoptizie, stridor, wheezing, tuse refractară, pneumonie postobstructivă sau disfonie. Radiografiile toracice demonstrează de obicei leziuni obstructive. CT indică extinderea tumorii. Oxigenul rece, umidificat, glucocorticoizii și ventilația cu un amestec de heliu și oxigen (Heliox) pot oferi ameliorare temporară. Dacă obstrucția este proximal de laringe, traheostomia poate salva viața. Pentru obstrucții mai distale, în special leziuni intrinseci care obstruează incomplet căile aeriene, bronhoscopia cu laser, terapia fotodinamică sau stentarea pot produce ameliorare imediată la cei mai mulți pacienți (Fig. 43-3). În orice caz, radioterapia (fie iradierea cu fascicul extern, fie brahiterapia) administrată împreună cu glucocorticoizii poate, de asemenea, deschide căile aeriene. Compresia extrinsecă simptomatică poate fi diminuată prin stentare. Pacienții cu tumori primare ale căilor aeriene, precum carcinom scuamos, tumoră carcinoidă, carcinom adenochistic sau cancer pulmonar fără celule mici, trebuie să suporte intervenție chirurgicală.

URGENȚELE METABOLICE

HIPERCALCEMIA

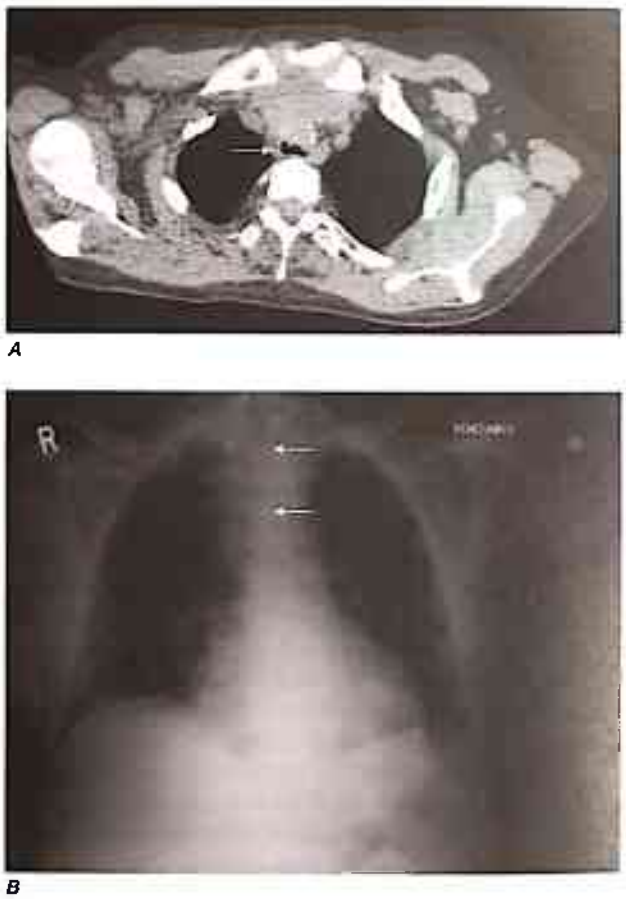
Hipercalcemia reprezintă cel mai frecvent sindrom paraneoplazic.

SINDROMUL SECREȚIEI INADECVATE DE HORMON ANTIDIURETIC (SIADH)

Hiponatremia este o anomalie electrolitică uzuală la pacienții cu cancer, iar SIADH este cea mai frecventă cauză la pacienții cu cancer.

ACIDOZA LACTICĂ

Acidoza lactică este o complicație metabolică rară și potențial fatală a cancerului. Corpul produce 1500 mmoli de acid lactic pe zi, din care cea mai mare parte este metabolizat de ficat. Normal, acest lactat este generat de tegument (25%), mușchi (25%), hematii (20%), creier (20%) și intestin (10%). Acidoza lactică poate apărea ca o consecință a creșterii producției sau scăderii metabolismului hepatic. Nivelul venos normal al lactatului este 0,5- 2,2 mmoli/L (4,5-19,8 mg/dL). Acidoza lactică asociată cu sepsisul și insuficiența circulatorie este un eveniment preterminal



A

B

FIGURA 43-3
Obstrucția căilor aeriene. ***A.*** CT la un bărbat în vârstă de 62 de ani cu obstrucție traheală, determinată de carcinom renal, ce indică masă paratraheală (*A*) cu invazie/obstrucție traheală *(săgeata)*. ***B.*** Radiografia toracică a aceluiași pacient după amplasarea stentului *(săgeți)*.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

comun în cazul multor neoplasme. Acidoza lactică în absența hipoxemiei poate apărea la pacienții cu leucemie, limfom sau tumori solide. Invadarea extensivă a ficatului de către tumoră este frecventă. În cele mai multe cazuri, scăderea metabolismului și creșterea producției tumorale contribuie deopotrivă la acumularea lactatului. Supraexprimarea de către celulele tumorale a anumitor enzime glicolitice și disfuncția mitocondrială pot contribui la producția crescută de lactat. Pacienții infectați cu HIV au risc crescut de limfom agresiv; acidoza lactică ce apare la asemenea pacienți poate fi corelată fie cu creșterea rapidă a tumorii, fie cu toxicitatea inhibitorilor nucleozidici ai reverstranscriptazei. Simptomele acidozei lactice includ tahipnee, tahicardie, modificarea statusului mental și hepatomegalie. Nivelul seric al acidului lactic poate atinge 10-20 mmoli/L (90-180 mg/dL). Tratamentul țintește boala subiacentă. *Pericolul acidozei lactice provine din acidoză, nu din lactat.* Dacă acidoza este foarte severă sau producerea ionilor de hidrogen este foarte rapidă și necontrolată, trebuie adăugat bicarbonat de sodiu. Prognosticul este prost.

HIPOGLICEMIA

Hipoglicemia persistentă este asociată ocazional cu alte tumori decât cele ale celulelor insulare pancreatice. De obicei, aceste tumori sunt mari; tumorile de origine mezenchimală, hepatoamele sau tumorile corticosuprarenaliene pot cauza hipoglicemie. Tumorile mezenchimale sunt de obicei localizate în retroperitoneu sau torace. Obnubilarea, confuzia sau aberațiile comportamentale apar în perioada postabsorbtivă și pot preceda diagnosticul tumorii. Aceste tumori secretă deseori factor de creștere *insulin-like* II (IGF-II) incomplet procesat, un hormon capabil de activarea receptorilor insulinici și de producerea hipoglicemiei. Tumorile care secretă IGF-II incomplet procesat sunt caracterizate prin creșterea raportului IGF-II/IGF-I, supresia nivelurilor de insulină și peptid C, și concentrații inadecvat de scăzute de hormon de creștere și ß-hidroxibutirat. Rareori, hipoglicemia este cauzată de secreția de insulină dintr-un carcinom non-insular. Dezvoltarea disfuncției hepatice prin metastaze hepatice și creșterea consumului de glucoză de către tumoră pot contribui la hipoglicemie. Dacă tumora nu poate fi rezecată, simptomele hipoglicemiei pot fi ameliorate prin administrarea de glucoză, glucocorticoizi sau glucagon.

Hipoglicemia poate fi falsă; hiperleucocitoza din leucemie, bolile mieloproliferative, reacțiile leucemoide sau tratamentul cu factorul de stimulare a coloniilor pot crește consumul de glucoză în eprubeta cu proba de sânge pentru analiză, determinând pseudohipoglicemie.

INSUFICIENȚA SUPRARENALIANĂ

La pacienții cu cancer, insuficiența suprarenaliană poate trece nerecunoscută deoarece simptomele, precum greața, voma, anorexia și hipotensiunea ortostatică, sunt nespecifice și pot fi atribuite din greșeală cancerului progresiv sau terapiei. Insuficiența suprarenaliană primară se poate dezvolta ca urmare a substituirii ambelor glande de către metastaze (cancer pulmonar, mamar, colonic, renal, limfom), a îndepărtării ambelor glande sau necrozei hemoragice în asociere cu sepsisul sau anticoagularea. Sinteza deficitară de corticosteroizi apare la pacienții tratați de cancer cu mitotan, ketoconazol sau aminoglutetimid sau care suportă reducerea rapidă a terapiei cu glucocorticoizi. Rareori, înlocuirea cu metastaza cauzează insuficiență suprarenală primară, ca primă manifestare a unei neoplazii ocult. Metastazele în hipofiză sau hipotalamus sunt descoperite la autopsie la până la 5% din pacienții cu cancer, dar asocierea insuficienței suprarenaliene secundare este rară. Megestrol acetat, utilizat în managementul caşexiei legate de cancer și HIV, poate supresa nivelurile plasmatice de cortizol și hormon adenocorticotrop (ACTH). Pacienții care iau megestrol pot dezvolta insuficiență suprarenaliană și chiar și aceia la care disfuncția suprarenaliană este asimptomatică pot avea rezervă glandulară insuficientă dacă boala devine gravă. Paradoxal, unii pacienți pot dezvolta sindromul Cushing și/sau hiperglicemie din cauza activității glucocorticoid-*like* a acetatului de megestrol. Iradierea craniană pentru tumorile cerebrale din copilărie pot afecta axul hipotalamo-hipofizo-suprarenalian, determinând insuficiență suprarenaliană secundară.

Insuficiența suprarenaliană acută este potențial letală. Tratamentul suspiciunii de criză suprarenaliană este inițiat după evaluarea nivelurilor serice de cortizol și ACTH.

URGENȚELE LEGATE DE TRATAMENT

SINDROMUL DE LIZĂ TUMORALĂ

Sindromul de liză tumorală (SLT) este caracterizat prin hiperuricemie, hiperkalemie, hiperfosfatemie și hipocalcemie și este cauzat de distrugerea unui număr mare de celule neoplazice care proliferează rapid. De asemenea, poate apărea acidoză. Insuficiența renală acută apare frecvent.

SLT este asociat cel mai adesea cu tratamentul limfomului Burkitt, leucemiei limfoblastice acute și al altor limfoame cu proliferare rapidă, dar poate fi întâlnit și în leucemii cronice și, rareori, în cazul tumorilor solide. Acest sindrom a fost observat la pacienții cu leucemie limfocitară cronică după tratamentul cu nucleozide, ca fludarabina. SLT a fost observat la administrarea de glucocorticoizi, agenți hormonali, cum ar fi letrozol și tamoxifen și anticorpi monoclonali, precum rituximab și gemtuzumab. SLT apare, de obicei, în timpul sau imediat după chimioterapie (1-5 zile). Rareori, necroza spontană a neoplasmelor cauzează SLT.

În cursul chimioterapiei, poate fi prezentă hiperuricemia. Tratamentul eficient ucide celulele maligne și conduce la creșterea nivelului seric de acid uric din turnover-ul acizilor nucleici. Din cauza mediului local acid, acidul uric

poate precipita în tubuli, în zona medulară și în ducturile colectoare renale, determinând insuficiență renală. Acidoza lactică și deshidratarea pot contribui la precipitarea acidului uric în tubii renali. Prezența cristalelor de acid uric în urină reprezintă o dovadă puternică pentru nefropatia cu acid uric. Raportul acid uric urinar/creatinină urinară este >1 la pacienții cu nefropatie hiperuricemică acută și <1 la pacienții cu insuficiență renală de alte cauze.

Hiperfosfatemia, care poate fi cauzată de eliberarea fosfatului intracelular prin liza tumorii, produce reducerea reciprocă a calciului seric, determinând iritabilitate neuro-musculară severă și tetanie. Depunerea fosfatului calcic în rinichi și hiperfosfatemia pot determina insuficiență renală. Potasiul este principalul cation intracelular, iar distrucția masivă a celulelor maligne poate conduce la hiperkalemie. Hiperkalemia la pacienții cu insuficiență renală poate pune viața în pericol rapid, prin cauzarea aritmiilor ventriculare și a morții subite.

Probabilitatea ca DLT să apară la pacienții cu limfom Burkitt este corelată cu greutatea tumorii și funcția renală. Hiperuricemia și nivelul seric crescut al lactat dehidrogenazei (LDH > 1500 U/L), corelate cu povara totală a tumorii, se corelează, de asemenea, cu riscul de SLT. La pacienții cu risc de SLT, evaluările preterapeutice trebuie să includă hemoleucograma completă, evaluarea chimică a serului și analizele de urină. Numărul mărit de leucocite și trombocite poate crește artificial nivelul potasiului („pseudohiperkalemie") din cauza lizei acestor celule după ce sângele este recoltat. În aceste cazuri, trebuie urmărit potasiul plasmatic în locul celui seric. În pseudohiperkalemii, nu sunt prezente anomalii electrocardiografice. La pacienții cu funcție renală anormală inițial, rinichii și zona retroperitoneală trebuie evaluate prin ecografie și/sau CT, pentru a exclude uropatia obstructivă. Debitul urinar trebuie monitorizat atent.

TRATAMENT **Sindromul de liză tumorală**

Recunoașterea riscului și prevenirea sunt cei mai importanți pași în managementul acestui sindrom (**Fig. 43-4**). Abordarea preventivă standard constă în alopurinol, alcalinizare urinară și hidratare agresivă. Alopurinolul *i.v.* poate fi administrat pacienților care nu tolerează terapia orală. În anumite cazuri, nivelul acidului uric nu poate fi scăzut suficient prin abordarea preventivă standard. Rasburicaza (urat-oxidaza recombinată) poate fi eficientă în aceste cazuri. Urat-oxidaza lipsește la primate și catalizează conversia acidului uric greu solubil la alantoină ușor solubilă. Rasburicaza acționează rapid, scăzând nivelul acidului uric în câteva ore; totuși, poate cauza reacții de hipersensibilitate, precum bronhospasm, hipoxemie și hipotensiune. Trebuie administrată pacienților cu risc crescut pentru profilaxia SLT. Rasburicaza este contraindicată la pacienții cu deficiență de glucoză-6-fosfat dehidrogenază, incapabili să descompună peroxidul de hidrogen, produsul final al reacției urat-oxidazei. În ciuda profilaxiei agresive, pot apărea SLT și/sau insuficiență renală oligurică sau anurică. Trebuie acordată grijă pentru prevenirea înrăutățirii hipocalcemiei simptomatice prin inducerea alcalozei în timpul perfuziei cu bicarbonat. Administrarea bicarbonatului de sodiu poate conduce la precipitarea urinară a fosfatului de calciu, mai puțin solubil la pH alcalin. Dializa este deseori necesară și trebuie luată în considerare precoce în cursul bolii. Este preferată hemodializa. Hemofiltrarea oferă o metodă graduală, continuă de îndepărtare a produșilor celulari și a lichidului. Prognosticul este excelent, iar funcția renală se reface după ce nivelul acidului uric este scăzut sub 10 mg/dL

REACȚIILE LA PERFUZIA CU ANTICORPI UMANI

Perfuzia inițială a anticorpilor umani sau umanizați (precum rituximab, gemtuzumab, trastuzumab) este asociată cu febră, frisoane, greață, astenie și cefalee în până la jumătate din cazurile de pacienți tratați. Bronhospasmul și hipotensiunea apar la 1% din pacienți. Rareori apar manifestări severe ce includ infiltrate pulmonare, sindrom de detresă respiratorie acută și șoc cardiogen. Manifestările de laborator includ nivel crescut al aminotransferazei hepatice, trombocitopenie și prelungirea timpului de protrombină. Patogeneza este considerată a fi activarea proceselor imune efectoare (celule și complement) și eliberarea citokinelor inflamatorii, precum factorul de necroză tumorală α și interleukina 6 (sindromul de eliberare a citokinei). Reacțiile severe de la rituximab au apărut cu număr mare (peste 50×10^9 limfocite) de celule circulante care transportă antigenul țintă (CD 20) și au fost asociate cu scăderea rapidă a celulelor tumorale circulante, dovezi ușoare electrolitice de SLT și, foarte rar, cu deces. În plus, pot apărea creșterea enzimelor hepatice, D-dimerilor, LDH și prelungirea timpului de protrombină. Difenhidramina, hidrocortizonul și acetaminofenul pot deseori preveni sau diminua simptomele legate de perfuzie. Dacă acestea apar, perfuzia este stopată și repornită la jumătate din rata celei inițiale, după reducerea simptomelor. „Sindromul de eliberare a citokinelor" sever poate necesita suport intensiv pentru sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) și hipotensiune rezistentă.

SINDROMUL HEMOLITIC-UREMIC

Sindromul hemolitic-uremic (SHU) și, mai puțin frecvent, purpura trombotică trombocitopenică (PTT) pot apărea rareori după tratamentul cu medicamente antineoplazice, inclusiv mitomicină, cisplatină, bleomicină și gemcitabină. Apare cel mai frecvent la pacienții cu carcinom gastric, pulmonar, colorectal, pancreatic și mamar. Într-o serie,

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

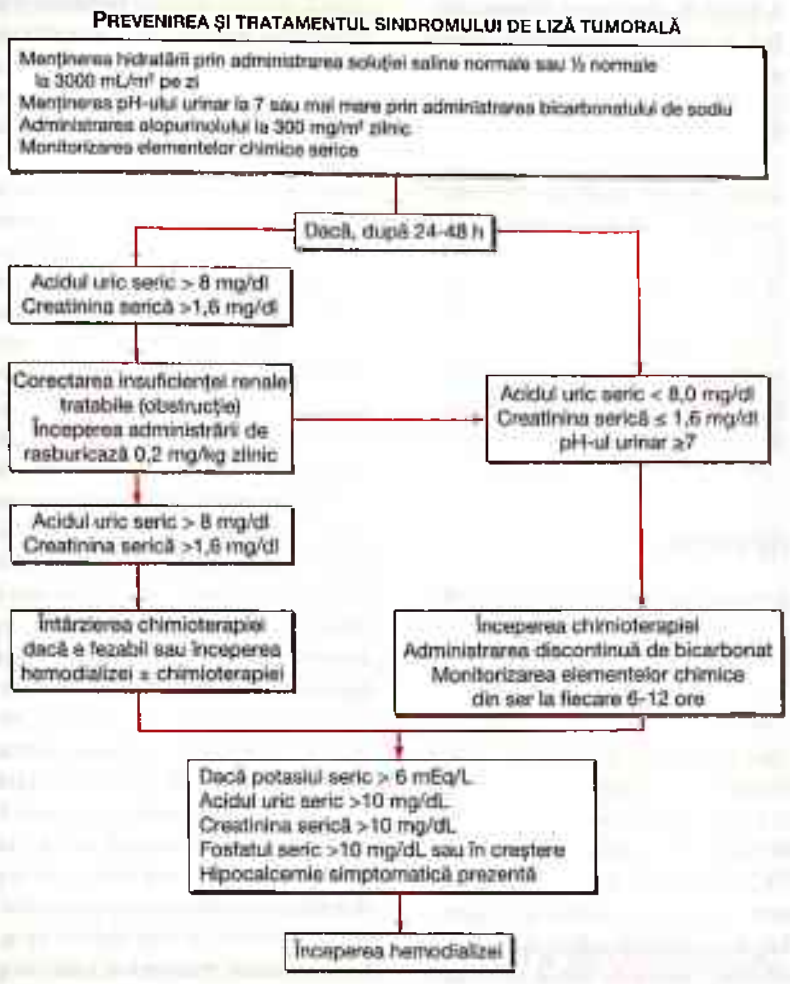


FIGURA 43-4
Managementul pacienților cu risc crescut de sindrom de liză tumorală

35% din pacienți au fost fără cancer evident în momentul apariției sindromului. SHU/PTT secundare au fost raportate ca o complicație rară, dar uneori fatală a transplantului de măduvă osoasă.

SHU debutează de obicei la 4-8 săptămâni după ultima doză de chimioterapie, dar nu rareori este detectat câteva luni mai târziu. SHU este caracterizat prin anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie și insuficiență renală. Dispneea, slăbiciunea, oboseala, oliguria și purpura sunt, de asemenea, simptome și semne inițiale comune. Hipertensiunea sistemică și edemul pulmonar apar frecvent. Hipertensiunea severă, edemul pulmonar și agravarea rapidă a hemolizei și funcției renale pot apărea după transfuzia sangvină sau de produse sanguine. Manifestările cardiace includ artimii atriale, frecătură pericardică și revărsat pericardic. Fenomenul Raynaud este o parte a sindromului la pacienții tratați cu bleomicină.

Constatările de laborator includ anemie severă sau moderată asociată cu fragmentarea hematiilor și numeroase schizocite pe frotiul periferic. Reticulocitoza, scăderea haptoglobinei plasmatice și nivelul LDH susțin hemoliza. Nivelul bilirubinei serice este de obicei normal sau ușor crescut. Testul Coombs este negativ. Leucograma este de obicei normală, iar trombocitopenia (<100 000/μL) este aproape întotdeauna prezentă. Cei mai mulți pacienți au profilul coagulării normal, deși unii prezintă o ușoară creștere a timpului de trombină și a nivelului produșilor de degradare a fibrinei. Nivelul creatininei serice este crescut la prezentare și arată un tipar de agravare subacută în săptămânile de azotemie inițială. Sumarul de urină indică hematurie, proteinurie și mulaje granulare sau hialine; pot fi prezente complexe imune circulante.

Leziunile patologice de bază par a fi depunerea fibrinei în pereții capilarelor și arteriolelor; aceste depozite sunt

similare celor observate în SHU de alte cauze. Aceste anomalii microvasculare implică în principal rinichii și rareori apar în alte organe. Patogeneza SHU legat de chimioterapie este necunoscută. Alte forme de SHU/PTT sunt legate de creșterea procesării factorului von Willebrand de proteaza ADAMTS12.

Rata mortalității este mare; cei mai mulți pacienți mor în câteva luni. Nu există un consens al tratamentului optim pentru SHU indus de chimioterapie. Modalitățile de tratament pentru SHU/PTT incluzând îndepărtarea complexelor imune (plasmaferează, imunoadsorbție sau transfuzii de schimb), terapii antiplachetare/anticoagulante, terapii imunosupresoare și schimbarea plasmei au grade variate de succes. Rituximabul este folosit cu succes la pacienții cu SHU indus de chimioterapie, ca și în cazurile PTT prin deficit de ADAMTS13.

NEUTROPENIA ȘI INFECȚIA

Acestea rămân cele mai comune complicații grave ale terapiei cancerului.

INFILTRATELE PULMONARE

Pacienții cu cancer se pot prezenta cu dispnee asociată cu infiltrate interstițiale difuze pe radiografiile toracice. Asemenea infiltrate pot fi cauzate de progresia neoplasmului subiacent, a toxicităților legate de tratament, a infecției, și/sau bolilor neînrudite. Cauza poate fi multifactorială; totuși, cel mai adesea, apare ca o consecință a tratamentului. Infiltrarea plămânului de neoplasm a fost descrisă la pacienții cu leucemie, limfoame, cancer de sân și alte cancere solide. Limfaticele pulmonare pot fi invadate difuz de neoplasm (carcinomatoză limfangitică pulmonară), conducând la o creștere difuză a desenului interstițial pe radiografiile toracice. Pacientul este de obicei ușor dispneic la debut, dar insuficiența pulmonară se dezvoltă în câteva săptămâni. La anumiți pacienți, dispneea precede modificările radiologice și este însoțită de tuse neproductivă. Acest sindrom este caracteristic tumorilor solide. La pacienții cu leucemie, infiltrația microscopică difuză peribronșică și peribronșiolară neoplazică poate fi asimptomatică. Totuși, anumiți pacienți prezintă infiltrate interstițiale difuze, sindrom de blocaj capilar alveolar și detresă respiratorie. În aceste situații, glucocorticoizii pot diminua simptomele, dar chimioterapia specifică trebuie întotdeauna începută prompt.

Mai mulți agenți citotoxici, precum bleomicină, metotrexat, busulfan, nitrozuree, gemcitabină, mitomicină, vinorelbină, docetaxel și ifosfamidă, pot determina afectare pulmonară. Cele mai frecvente prezentări sunt pneumonita interstițială, alveolita și fibroza pulmonară. Anumiți agenți citotoxici, inclusiv metotrexatul și procarbazina, pot cauza reacție de hipersensibilitate acută. Citozina arabinozida a fost asociată cu edem pulmonar noncardiogen. Administrarea de multiple medicamente citotoxice, precum și radioterapia și boala pulmonară preexistentă, pot potența toxicitatea pulmonară. Oxigenul suplimentar poate potența efectele medicamentelor și leziunile de iradiere. Pacienții trebuie întotdeauna gestionați cu minimum de FiO_2 suficient pentru a menține saturația hemoglobinei.

Debutul simptomelor poate fi insidios, cu dispnee, tuse neproductivă și tahicardie. Pacienții pot avea raluri crepitante la ambele baze, cracmente teleinspiratorii, febră și cianoză. Radiografiile toracice indică în general un tipar interstițial și uneori intraalveolar mai accentuat la bazele pulmonare și care poate fi simetric. Poate apărea un mic revărsat. Hipoxemia, cu scăderea capacității de difuziune a monoxidului de carbon, este întotdeauna prezentă. Glucocorticoizii pot fi utili la pacienții la care toxicitatea pulmonară este corelată cu radioterapia sau chimioterapia. Altfel, tratamentul este de susținere.

Agenții moleculari țintiți, imatinib, erlotinib și gefitinib, sunt inhibitori potenți ai tirozinkinazelor. Aceste medicamente pot cauza boală pulmonară interstițială. În cazul gefitinib, fibroza preexistentă, statusul slab performant și iradierea toracică anterioară sunt factori de risc independenți; această complicație are o rată mare de mortalitate. În Japonia, incidența bolii pulmonare interstițiale asociate cu gefitinib a fost de aproximativ 4,5%, comparativ cu 0,5% în Statele Unite. Temsirolimus, derivat de rapamicină, este un agent ce blochează efectele mTOR, o enzimă cu rol important în reglementarea sintezei de proteine care controlează diviziunea celulară. Poate cauza opacități pulmonare tip sticlă mată cu sau fără boală interstițială difuză și condensare parenchimatoasă pulmonară.

Pneumonita și/sau fibroza de iradiere sunt un efect secundar relativ frecvent al radioterapiei toracice. Pot fi acute sau cronice. Toxicitatea pulmonară indusă de radiații este în funcție de volumul pulmonar iradiat, doză per fracție și doză de radiații. Cu cât câmpul pulmonar iradiat este mai mare, cu atât riscul de pneumonită de iradiere este mai mare. Utilizarea concomitentă a chimioterapiei crește toxicitatea pulmonară. Pneumonita de iradiere se dezvoltă de obicei la 2-6 luni după încheierea radioterapiei. Sindromul clinic, care variază în severitate, constă în dispnee, tuse cu spută redusă, febră joasă și un infiltrat inițial neclar pe radiografiile toracice. Infiltratul și deteriorarea țesutului sunt de obicei limitate la câmpul de iradiere. Pacienții pot dezvolta consecutiv infiltrate alveolare neuniforme și bronhograme aeriene, care pot progresa la insuficiență respiratorie acută, uneori fatală. Biopsia pulmonară poate fi necesară pentru a pune diagnosticul. Infiltratele asimptomatice descoperite accidental după radioterapie nu necesită tratament. Totuși, prednisonul trebuie administrat pacienților cu febră și alte simptome. Dozajul trebuie scăzut progresiv ușor după rezoluția pneumonitei de iradiere, deoarece întreruperea bruscă a glucocorticoizilor poate cauza exacerbarea pneumoniei. Fibroza de iradiere tardivă poate apărea la ani de zile după radioterapie și este semnalizată de dispneea de efort. Deseori este ușoară, dar poate progresa la insuficiență respiratorie cronică. Terapia este de susținere.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Pneumonita de iradiere clasică ce conduce la fibroză pulmonară este determinată de producerea de citokine locale indusă de radiații, precum factorul de creștere β derivat din trombocite, factorul de necroză tumorală, interleukine și factorul transformator de creștere β în câmpul de iradiere. Pneumonita de iradiere sporadică mediată imunologic apare la aproximativ 10% din pacienți: alveolita bilaterală mediată de celulele T determină infiltrate în afara câmpului de iradiere. Această formă de pneumonită de iradiere se rezolvă de obicei fără sechele.

Pneumonia este o problemă comună la pacienții cu tratament pentru cancer. Pneumonia bacteriană cauzează tipic un infiltrat localizat pe radiografiile toracice. Terapia este adaptată microorganismului cauzator. Când infiltratul interstițial difuz apare la un pacient febril, diagnosticul diferențial este extensiv și include: pneumonia, din cauza infecției cu *Pneumocystis carinii*, infecțiile virale cu citomegalovirus, adenovirus, virus herpes simplex, herpes zoster, virus sincițial respirator sau patogeni intracelulari, precum *Mycoplasma* și *Legionella*, efectele medicației sau radiațiilor, progresia tumorii, pneumonită nespecifică, boli fungice. Detectarea patogenilor oportuniști în infecțiile pulmonare reprezintă încă o provocare. Instrumentele de diagnostic includ radiografii toracice, CT, bronhoscopie cu lavaj bronhoalveolar, citologie prin brosaj, biopsie transbronșică, aspirație cu ac fin, biopsia pulmonară deschisă. În plus față de cultură, evaluarea lichidului de lavaj bronhoalveolar pentru *P. carinii* prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) și testul galactomananului seric îmbunătățesc randamentul diagnosticului. Pacienții cu cancer neutropenici și febrili și cu infiltrate locale pe radiografiile toracice trebuie tratați inițial cu antibiotice cu spectru larg. Un infiltrat focal nou sau persistent care nu răspunde la antibioticoterapia cu spectru larg constituie un argument pentru inițierea terapiei antifungice empirice. Când la pacienții cu neutropenie febrilă se dezvoltă infiltrate bilaterale difuze, trebuie inițiate antibiotice cu spectru lărgit plus trimetoprim-sulfametoxazol, cu sau fără eritromicină. Completarea cu un agent antiviral este necesară în anumite cazuri, ca cele ale pacienților cu transplant de celule stem hematopoietice alogene. Dacă starea pacientului nu se ameliorează în 4 zile, biopsia pulmonară deschisă este procedura de elecție. Bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar poate fi folosită la pacienții care sunt candidați slabi pentru chirurgie.

La pacienții afebrili cu infiltrate pulmonare, insuficiența cardiacă și embolurile pulmonare multiple sunt incluse în diagnosticul diferențial.

ENTEROCOLITA NEUTROPENICĂ

Enterocolita neutropenică (tiflita) reprezintă inflamația și necroza cecului și țesuturilor înconjurătoare, ce pot complica tratamentul leucemiei acute. Cu toate acestea, poate implica orice segment al tractului gastrointestinal, inclusiv intestinul subțire, apendicele și colonul. Această complicație a fost observată la pacienții cu alte forme de cancer tratate cu taxani și la cei care au primit doze mari de chimioterapie (Fig 43-5). Pacientul dezvoltă durere abdominală în cadranul drept inferior, deseori cu abdomen sensibil și în tensiune, destins, cu febră și neutropenie. Diareea apoasă (deseori conținând mucoasă descuamată) și bacteriemia sunt comune și poate apărea și sângerare. Filmele abdominale simple au în general valoare mică pentru diagnostic; CT potate arăta îngroșarea marcată a peretelui intestinal, în particular în cec, cu edemul peretelui intestinal, torsiune mezenterică și ascită. Pacienții cu grosimea peretelui intestinal >10 mm la ecografie au rată de mortalitate mai mare. Totuși, îngroșarea peretelui intestinal este semnificativ mai mare la pacienții cu colită cu *Clostridium difficile*. Pneumatoza intestinală este o manifestare mai specifică, observată doar la cei cu enterocolită neutropenică și ischemie. Implicarea combinată a intestinului subțire și gros sugerează diagnosticul de enterocolită neutropenică. Instituirea rapidă a antibioticoterapiei cu spectru larg și a aspirației nazogastrice poate inversa procesul. Intervenția chirurgicală este rezervată cazurilor severe de enterocolită neutropenică cu dovadă de perforație, peritonită, intestin gangrenos sau hemoragie gastrointestinală, în ciuda corecției oricărei coagulopatii.

Colita cu *C. difficile* crește în incidență. Tulpinile mai noi de *C. difficile* produc de aproximativ 20 de ori mai multe toxine A și B comparativ cu tulpinile studiate anterior. Riscul *C. difficile* este, de asemenea, crescut de chimioterapie. Dacă nu poate fi exclusă colita pseudomembranoasă trebuie adăugată acoperirea antibiotică pentru *C. difficile*.

CISTITA HEMORAGICĂ

Cistita hemoragică se poate dezvolta la pacienții care primesc ciclofosfamidă și ifosfamidă. Ambele medicamente sunt metabolizate în acroleină, un puternic iritant chimic excretat în urină. Contactul prelungit sau concentrațiile mari pot conduce la iritarea vezicii și hemoragie. Simptomele includ hematurie brută, frecvență, disurie, arsuri, urgența micțiunii, incontinență și nicturie. Cel mai bun management este prevenția. Menținerea unei rate crescute a fluxului urinar minimizează expunerea. În plus, 2-mercaptoetansulfonatul (mesna) detoxifică metaboliții și poate fi coadministrat cu medicamentele cauzatoare. Mesna este administrat de obicei de 3 ori pe zi odată cu ifosfamida, fiecare doză fiind 20% din doza totală de ifosamidă. Dacă se dezvoltă cistită hemoragică, menținerea fluxului urinar crescut poate fi o măsură de susținere suficientă. Dacă managementul conservator nu este eficient, irigarea vezicii cu soluție de formalină 0,37-0,74%, 10 minute, stopează sângerarea în cele mai multe cazuri. N-acetilcisteina poate fi, de asemenea, un irigant eficient. Prostaglandina (carboprost) poate inhiba procesul. În cazuri extreme, pot fi necesare ligatura arterelor hipogastrice, derivația urinară sau cistectomia.

Cistita hemoragică poate apărea și la pacienții care primesc transplant de măduvă osoasă (TMO). În TMO, cistita

A

B

FIGURA 43-5
CT abdominal al unei paciente în vârstă de 72 de ani cu enterocolită neutropenică secundară chimioterapiei. ***A.*** Aer în vena mezenterică inferioară *(săgeata)* și perete intestinal cu pneumatoză intestinală. ***B.*** CT a abdomenului superior demonstrează aer în vena portă *(săgeți)*.

hemoragică cu debut precoce este corelată cu regimul medicamentos (ex. ciclofosfamida), iar cistita hemoragică cu debut tardiv este cauzată de obicei de virusul polioma BKV sau adenovirusul tip 11. Încărcătura BKV în urină singură sau în combinație cu boala grefă contra gazdă se corelează cu dezvoltarea cistitei hemoragice. Cauzele virale sunt de obicei detectate de teste diagnostice bazate pe PCR. Tratamentul cistitei hemoragice virale este de susținere, cu reducerea dozelor agenților imunosupresori, dacă este posibil. Nicio terapie antivirală nu este aprobată, deși cidofovir este raportat a fi eficient în serii mici.

REACȚIA DE HIPERSENSIBILITATE LA MEDICAMENTE ANTINEOPLAZICE

Multe medicamente antineoplazice pot cauza reacții de hipersensibilitate (RHS). Aceste reacții sunt imprevizibile și potențial letale. Cele mai multe reacții apar în timpul sau în câteva ore de la administrarea parenterală a medicamentelor. Taxanii, compușii de platină, asparaginaza, etopozidul și agenții biologici, incluzând rituximab, bevacizumab, trastuzumab, gemtuzumab, cetuximab și alemtuzumab, sunt mult mai frecvent asociați cu RHS decât oricare alți agenți. Reacția acută de hipersensibilitate la anumite medicamente, cum ar fi taxanii, apare în timpul administrării primei sau celei de-a doua doze. RHS la compușii de platină apare după expunere prelungită. Testele cutanate pot identifica pacienți cu risc crescut pentru RHS după expunerea la carboplatin. Premedicația cu antagoniști ai receptorilor histaminici H_1 și H_2 reduce incidența reacției de hipersensibilitate la taxani, în particular paclitaxel. În ciuda premedicației, RHS tot poate apărea. În aceste cazuri, retratamentul trebuie încercat cu atenție, dar poate fi necesară utilizarea agenților alternativi.

Scanned with OKEN Scanner

ANEXĂ

EXAMENE DE LABORATOR DE IMPORTANȚĂ CLINICĂ

Alexander Kratz ■ Michael A. Pesce ■ Robert C. Basner ■ Andrew J. Einstein

Anexa conține tabele cu valorile de referință ale examenelor de laborator, în special din probe biologice, și teste funcționale speciale. Variați factori pot influența valorile de referință. Aceste variabile includ populația studiată, durata și mijlocul de transport al probelor, metodele și aparatura de laborator, și chiar și tipul de recipient utilizat pentru recoltarea probei. Intervalele de referință sau „normale" din această anexă pot să nu fie adecvate pentru toate laboratoarele, iar aceste valori trebuie utilizate doar ca ghidare generală. Ori de câte ori este posibil, pentru interpretarea datelor de laborator trebuie utilizate valorile de referință furnizate de laboratorul care efectuează analizele. Valorile din această Anexă reflectă intervalele de referință tipice la adulți. Intervalele de referință pediatrice pot varia semnificativ față de cele de la adulți.

În alcătuirea Anexei, autorii au luat în considerare faptul că sistemul internațional de unități (SI) este utilizat în majoritatea țărilor și în anumite reviste medicale. Cu toate acestea, laboratoarele clinice pot continua să raporteze valorile în unități „tradiționale" sau convenționale. De aceea, în Anexă sunt furnizate ambele sisteme. Sistemul dual este utilizat și în text, cu excepția (1) acelor situații în care valorile rămân aceleași, dar doar terminologia este schimbată (mmol/L pentru meq/L sau UI/L pentru mUI/mL) când sunt date doar unitățile în SI; și (2) celor mai multe măsurători ale presiunii (presiunile sngvină și a LCR), când sunt utilizate unitățile tradiționale (mmHg, mmH_2O). În toate celelalte situații din text, unitatea SI este urmată de unitatea tradițională în paranteze.

VALORILE DE REFERINȚĂ PENTRU EXAMENELE DE LABORATOR

TABELUL 1

HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Activitatea ADAMTS 13	P	≥0,67	≥0,67%
Activitatea inhibitorului ADAMTS 13	P	Neaplicabil	≤0,4 U
Agregarea plachetară	PRP	Neaplicabil	>65% agregare ca răspuns la adenozina difosfat, epinefrină, colagen, ristocetină și acid arahidonic
Anticorpii ADAMTS 13	P	Neaplicabil	≤18 U
Anticorpii antifosfolipidici			
Anticorpii anticardiolipinici	S		
IgG		0-15 unități arbitrare	0-15 GPL
IgM		0-15 unități arbitrare	0-15 MPL
Procedura de neutralizare a plachetelor	P	Negativ	Negativ
PTT-LA (testul pentru anticoagulantul lupic)	P	Negativ	Negativ
Testul cu venin de viperă diluat	P	Negativ	Negativ

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 1

HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Anticorpii induși de heparină în trombocitopenie	P	Negativ	Negativ
Antigenul factorului von Willebrand (vWF) (factorul VIII: antigenul R)			
Grupa sangvină 0		0,75 media valorilor normale	75% media valorilor normale
Grupa sangvină A		1,05 media valorilor normale	105% media valorilor normale
Grupa sangvină B		1,15 media valorilor normale	115% media valorilor normale
Grupa sangvină AB		1,25 media valorilor normale	125% media valorilor normale
Antiplasmina alfa$_2$	P	0,87-1,55	87-155%
Antitrombina III	P		
Antigenică		230-390 mg/L	23-39 mg/dL
Funcțională		0,7-1,30 U/L	70-130%
Cofactorul ristocetină (factorul von Willebrand funcțional)	P		
Grupa sangvină 0		0,75 media valorilor normale	75% media valorilor normale
Grupa sangvină A		1,05 media valorilor normale	105% media valorilor normale
Grupa sangvină B		1,15 media valorilor normale	115% media valorilor normale
Grupa sangvină AB		1,25 media valorilor normale	125% media valorilor normale
Concentrația medie de hemoglobină în reticulocite (CH)	SI	24-36 pg	24-36 pg
Concentrația medie de hemoglobină în reticulocite (MCHC)	SI	323-359 g/L	32,3-35,9 g/dL
Conținutul de hemoglobină al reticulocitelor	SI	> 26 pg/celulă	>26 pg/celulă
Criofibrinogen	P	Negativ	Negativ
Cristale în lichidul articular	LA	Neaplicabil	Nu se văd cristale
D-dimeri	P	220-740 ng/mL FEU	220-740 ng/mL FEU
Durata de viață a eritrocitului	SI		
Marcat cu crom, timp de înjumătățire ($t_{1/2}$)		25-35 zile	25-35 zile
Supraviețuire normală		120 zile	120 zile
Electroforeza hemoglobinei	SI		
Alte hemoglobine în afară de A, A_2 sau F		Absent	Absent
Hemoglobina A		0,95-0,98	95-98%
Hemoglobina A_2		0,015-0,031	1,5-3,1%
Hemoglobina F		0,0-0,02	0,0-2,0%
Eozinofile totale	SI	150-300 x 10^6/L	150-300/mm^3
Evaluarea anti-Xa (evaluarea heparinei)	P		
Danaparoid (Orgaran)		0,5-0,8 kUI/L	0,5-0,8 kUI/L
Heparina cu greutate moleculară mică		0,5-1,0 kUI/L	0,5-1,0 kUI/L
Heparina nefracționată		0,3-0,7 kUI/L	0,3-0,7 kUI/L
Evaluarea prekalikreinei	P		Fără deficiențe detectate
Factorul II, protrombina	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul IX	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul V	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul VII	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul VIII	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul X	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul XI	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul XII	P	0,50-1,50	50-150%

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 1

HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Factorul XIII	P	Neaplicabil	Prezent
Fibrinogen	P	2,33-4,96 g/L	233-496 mg/dL
Fracția trombocitelor imature (IPF)	SI	0,011-0,061	1,1-6,1%
Fragilitatea osmotică a eritrocitelor	SI		
Directă		0,0035-0,0045	0,35-0,45%
Indirectă		0,0030-0,0065	0,30-0,65%
Glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (eritrocitară)	SI	<2400 s	<40 min
Hematocritul	SI		
Bărbați adulți		0,388-0,464	38,8-46,6
Femei adulte		0,354-0,444	35,4-44,4
Hemoglobina			
Plasmatică	P	6-50 mg/L	0,6-5,0 mg/dL
Sânge integral	SI		
Bărbați adulți		133-162 g/L	13,3-16,2 g/dL
Femei adulte		120-158 g/L	12,0-15,8 g/dL
Hemoglobina globulară medie (MCH)	SI	26,7-31,9 pg/celulă	26,7-31,9 pg/celulă
Hemoleucograma	SI		
Numărătoarea absolută			
Neutrofile		1,42-6,34 x 10^9/L	1420-6340/mm^3
Forme imature		0-0,45 x 10^9/L	0-450/mm^3
Limfocite		0,71-4,53 x 10^9/L	710-4530/mm^3
Monocite		0,14-0,72 x 10^9/L	140-720/mm^3
Eozinofile		0-0,54 x 10^9/L	0-540/mm^3
Bazofile		0-0,18 x 10^9/L	0-180/mm^3
Numărătoarea relativă			
Neutrofile		0,40-0,70	40-70%
Forme imature		0,0-0,05	0-5%
Limfocite		0,20-0,50	20-50%
Monocite		0,04-0,08	4-8%
Eozinofile		0,0-0,06	0-6%
Bazofile		0,0-0,02	0-2%
Hemoliza cu sucroză	SI	<0,1	<10% hemoliză
Inhibitorul activatorului de plasminogen-1	P	4-43 µg/L	4-43 ng/mL
Lărgimea distribuției eritrocitare	SI	<0,145	<14,5%
Leucocite			
Fosfataza alcalină (LAP)	SI	0,2-1,6 µkat/L	13-100 µ/L
Număr (WBC)	SI	3,54-9,06 x 10^9/L	3,54-9,06 x 10^3/mm^3
Măduva hematogenă: vezi Tabelul 7			
Mucină în lichidul articular	LA	Neaplicabil	Prezentă numai mucină tip I
Multimerii factorului von Willebrand	P	distribuție normală	distribuție normală
Mutația G 20210 A a genei protrombinei	SI	Neaplicabil	Nu este prezentă
Numărul de eritrocite (hematii)	SI		
Bărbați adulți		4,30-5,60 x 10^{12}/L	4,30-5,60 x 10^6/mm^3
Femei adulte		4,00-5,20 x 10^{12}/L	4,00-5,20 x 10^6/mm^3
Numărul de reticulocite	SI		
Bărbați adulți		0,008-0,023 eritrocite	0,8-2,3% eritrocite
Femei adulte		0,008-0,020 eritrocite	0,8-2,0% eritrocite
Numărul de trombocite	SI	165-415 x 10^9/L	165-415 x 10^3/mm^3
Plasminogen	P		
Antigen		84-140 mg/L	8,4-14,0 mg/dL
Funcțional		0,70-1,30	70-130 %
Produșii de degradare ai fibrinei (fibrinogenului)	P	0-1 mg/L	0-1 µg/mL
Proteina C	P		
Antigen total		0,70-1,40	70-140%
Funcțională		0,70-1,30	70-130%

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 1

HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Proteina S	P		
Antigen liber		0,70-1,40	70-140%
Antigen total		0,70-1,40	70-140%
Funcțională		0,65-1,40	65-140%
Protoporfirină, eritrocite libere	SI	0,28-0,64 µmol/L de eritrocite	16-36 µg/dL de eritrocite
Reacția cheagului	SI	0,50-1,00/2 h	50-100%/2 h
Receptorul transferinei	S, P	9,6-29,6 nmol/L	9,6-29,6 nmol/L
Rezistența la proteina C activată (factorul V Leiden)	P	Neaplicabil	Raport >2,1
Testul celulelor în seceră	SI	Negativ	Negativ
Testul de autohemoliză	SI	0,004-0,045	0,4-4,50%
Testul de autohemoliză cu glucoză	SI	0,003-0,007	0,3-0,7%
Testul eliberării de serotonină	S	<0,2 eliberare	<20% eliberare
Testul factorului inhibitor	P	<0,5 Unități Bethesda	<0,5 Unități Bethesda
Testul Ham (ser acid)	SI	Negativ	Negativ
Testul prekalikreinei	P	0,50-1,5	50-150%
Timpul de coagulare activat	SI	70-180 s	70-180 s
Timpul de liză a euglobulinei	P	7200-14 400 s	120-240 min
Timpul de protrombină	P	12,7-15,4 s	12,7-15,4 s
Timpul de reptilază	P	16-23,6 s	16-23,6 s
Timpul de sângerare		<7,1 min	<7,1 min
Timpul de trombină	P	15,3-18,5 s	15,3-18,5 s
Timpul parțial de tromboplastină, activată	P	26,3-39,4 s	26,3-39,4 s
Trombocite, volumul mediu	SI	6,4-11 fL	6,4-11,0 μm^3
Vâscozitate			
Plasmă	P	1,7-2,1	1,7-2,1
Ser	S	1,4-1,8	1,4-1,8
Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)	SI		
Bărbați		0-15 mm/h	0-15 mm/h
Femei		0-20 mm/h	0-20 mm/h
Volumul globular mediu (MCV)	SI	79-93,3 fL	79-93,3 μm^3
Volumul trombocitar mediu (MPV)	SI	9,00-12,95 fL	9,00-12,95 fL

Abrevieri: LA, lichid articular; P, plasmă; PRP, plasmă îmbogățită cu plachete; S, ser; SI, sânge integral

TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
β-hidroxibutinat	P	60-170 µmol/L	0,6-1,8 mg/dL
11-dezoxicortizol (adult) (compus S)		0,34-4,56 nmol/L	12-158 ng/dL
17-hidroxiprogesteron (adult)	S		
Bărbați		<4,17 nmol/L	<139 ng/dJ
Femei			
Faza foliculară		0,45-2,1 nmol/L	15-70 ng/dL
Faza luteală		1,05-8,7 nmol/L	35-290 ng/dL
5'Nucleotidază	S	0,00-0,19 µkat/L	0-11 U/L
Acetoacetat	P	49-294 µmol/L	0,5-3,0 mg/dL
Acid uric	S		
Bărbați		0,18-0,41 mmol/L	3,1-7,0 mg/dL
Femei		0,15-0,33 mmol/L	2,5-5,6 mg/dL
Acizi grași, liberi (neesterificați)	P	0,1-0,6 mmol/L	2,8-16,8 mg/dL

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Adenocorticotropină (ACTH)	P	1,3-16,7 pmol/L	6,0-76,0 pg/mL
Alaninaminotransferază (ALT, SGPT)	S	0,12-0,70 µkat/L	7-41U/L
Albumina modificată de ischemie	S	<85 KU/L	<85 U/mL
Albumină	S	40-50 g/L	4,0-5,0 mg/dL
Aldolazol	S	26-138 nkat/L	1,5-8,1 U/L
Aldosteron (adult)			
Clinostatism, dietă cu conținut normal de sodiu	S, P	<443 pmol/L	<16 ng/dL
Ortostatism, normal	S, P	111-858 pmol/L	4-31 ng/dL
Alfa$_1$-antitripsină	S	1,0-2,0 g/L	100-200 mg/dL
Alfafetoproteină (adult)	S	0-8,5 µg/L	0-8,5 ng/mL
Amilază (în funcție de metodă)	S	0,34-1,6 µkat/L	20-96 U/L
Amoniu, ca NH_3	P	11-35 µmol/L	19-60 µg/dL
Androstendion (adult)	S		
Bărbați		0,81-3,1 nmol/L	23-89 ng/dL
Femei			
Postmenopauză		0,46-2,9 nmol/L	13-82 ng/dL
Premenopauză		0,91-7,5 nmol/L	26-214 ng/dL
Antigen carcinoembrionar (CEA)	S		
Fumători		0,0-5,0 µg/L	0,0-5,0 ng/mL
Nefumători		0,0-3,0 µg/L	0,0-3,0 ng/mL
Antigenul specific prostatic (PSA)	S	0,0-4,0 µg/L	0,0-4,0 ng/mL
Antigenul specific prostatic, liber	S	Cu PSA total între 4 și 10 µg/L și când PSA-ul liber este: >0,25 descrește riscul de cancer de prostată <0,10 crește riscul de cancer de prostată	Cu PSA total între 4 și 10 ng/mL și când PSA-ul liber este: >25% descrește riscul de cancer de prostată <10% crește riscul de cancer de prostată
Apolipoproteina A-1	S		
Bărbați		0,94-1,78 g/L	94-178 mg/dL
Femei		1,01-1,99 g/L	101-199 mg/dL
Apolipoproteina B	S		
Bărbați		0,55-1,40 g/L	55-140 mg/dL
Femei		0,55-1,25 g/L	55-125 mg/dL
Aspartataminotransferază (AST,SGOT)	S	0,20-0,65 µkat/L	12-38 U/L
Autoanticorpi	S		
Anti-ADN (nativ) dublu catenar		<25 UI/L	<25 UI/L
Anticorpi anti-membrană bazală glomerulară IgG, IgA, calitativ		Negativ	Negativ
Anticorpi IgG, cantitativ		≤19 AU/mL	≤19 AU/mL
Anticorpi anti-celule musculare netede		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-celule parietale		Neaplicabil	Nedetectabil
Anticorpi anti-histonă		<1,0 U	<1,0 U
Anticorpi anti-Jo-1		≤29 AU/mL	≤29 AU/mL
Anticorpi antimitocondriali		Neaplicabil	<20 unități
Anticorpi antimieloperoxidază		≤19 AU/mL	≤19 AU/mL
Anticorpi antineutrofilici citoplasmatici		Neaplicabil	<1:20
Anticorpi proteinază-3-serină		≤19 AU/mL	≤19 AU/mL
Anticorpi antinucleari		Neaplicabil	Negativ la 1:40

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Anticorpi anti-peroxidază tiroidiană		<35 KUI/L	<35 UI/L
Anticorpi anti-RNP		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-Scl 70		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-Smith		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-SSA		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-SSB		Neaplicabil	Negativ
Anticorpi anti-tiroglobulină		<40 KUI/mL	<40 UI/mL
Anticorpi IgG anticentromer		≤29 UA/mL	≤29 UA/mL
Beta-2-microglobuline	S	1,1-2,4 mg/L	1,1-2,4 mg/L
Bilirubină	S		
Directă		1,7-6,8 µmol/L	0,1-0,4 mg/dL
Indirectă		3,4-15,2 µmol/L	0,2-0,9 mg/dL
Totală		5,1-22 µmol/L	0,3-1,3 mg/dL
CA 125	S	<35 kU/L	35 U/mL
CA 15-3	S	<33 kU/L	<33 Um/L
CA 19-9	S	<37 kU/L	<37 Um/L
CA 27-29	S	0-40 kU/L	0-40 U/mL
Calcitonină	S		
Bărbați		0-7,5 ng/L	0-7,5 pg/mL
Femei		0-5,1 ng/L	0-5,1 pg/mL
Calciu	S	2,2-2,6 mmol/L	8,7-10,2 mg/dL
Calciu, ionizat	SI	1,12-1,32 mmol/L	4,5-5,3 mg/dL
Capacitatea de legare a fierului	S	45-73 µmol/L	251-406 µg/dL
Carboxihemoglobină (conținutul de monoxid de carbon)	SI		
Fumători		0,04-0,09	4-9 %
Nefumători		0,0-0,015	0-1,5%
Pierderea stării de conștiență și deces		>0,50	>50 %
Ceruloplasmină	S	250-630 mg/L	25-63 mg/dL
Cetonă (acetonă)	S	Negativ	Negativ
Cistatin C	S	0,5-1,0 mg/L	0,5-1,0 mg/L
Clor	S	102-109 mmol/L	102-109 meq/L
Colesterol: vezi Tabelul 5			
Colinesterază	S	5-12 kU/L	5-12 U/mL
Complement	S		
C_3		0,83-1,77 g/L	83-177 mg/dL
C_4		0,16-0,47 g/L	16-47 mg/dL
Complement total		60-114 unități CAE	60-144 unități CAE
Conținutul de dioxid de carbon (TCO_2)	P (nivelul mării)	22-30 mmol/L	22-30 meq/L
Conținutul de oxigen	SI		
Arterial (nivelul mării)		17-21	17-21% volum
Venos (nivelul mării)		10-16	10-16% volum
Cortizol			
12 a.m.-8 p.m.		138-414 nmol/L	5-15 µg/dl
8 p.m.- 8 a.m.		0-276 nmol/L	0-10 µg/dl
à jeun, 8 a.m.-12 a.m.		138-690 nmol/L	5-25 µg/dl
Creatinină	S		
Bărbați		53-106 µmol/L	0,6-1,2 mg/dL
Femei		44-80 µmol/L	0,5-0,9 mg/dL

(continuare pe pagina următoare

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Creatinkinază (totală)	S		
Bărbați		0,87-5,0 µkat/L	51-294 U/L
Femei		0,66-4,0 µkat/L	39-238 U/L
Creatinkinază MB	S		
Fracție din activitatea totală (prin electroforeză)		0-0,04	0-4,0%
Masă		0,0-5,5 µg/L	0,0-5,5 ng/mL
Crioglobuline	S	Neaplicabil	Nedetectabil
Cristale în lichidul articular	LA	Neaplicabilă	Nu se văd cristale
Cromogranina A	S	0-50 µg/L	0-50 ng/mL
Decalaj anionic	S	7-16 mmol/L	7-16 mmol/L
Dehidroepiandrosteron (DHEA) (adult)			
Bărbați	S	6,2-43,4 nmol/L	180-1250 ng/dL
Femei		4,5-34,0 nmol/L	130-980 ng/dL
Dehidroepiandrosteron (DHEA) sulfat	S		
Bărbați (adulți)		100-6190 µg/L	10-619 µg/dL
Femei (adulte, postmenopauză)		300-2600 µg/L	30-260 µg/dL
Femei (adulte, premenopauză)		120-5350 µg/L	12-535 µg/dL
Dihidrotestosteron			
Bărbați	S, P	1,03-2,92 nmol/L	30-85 ng/dL
Femei		0,14-0,76 nmol/L	4-22 ng/dL
Dopamină	P	0-130 pmol/L	0-20 pg/mL
Electroforeza proteinelor serice	S	Neaplicabilă	Tipar normal
Enzima de conversie a angiotensinei (ECA)	S	0,15-1,1 µkat/L	9-67 U/L
Epinefrină	P		
Așezat		<328 pmol/L	<60 pg/mL
Clinostatism (30 de minute)		<273 pmol/L	<50 pg/mL
Ortostatism (30 de minute)		<491 pmol/L	<90 pg/mL
Eritropoietină	S	4-27 U/L	4-27 U/L
Estradiol	S, P		
Bărbați		74 pmol/L	<20 pg/mL
Femei			
La menstruație			
Faza foliculară		74-532 pmol/L	<20-145 pg/mL
Faza luteală		74-885 pmol/L	<20-241 pg/mL
Mijlocul ciclului		411-1626 pmol/L	112-443 pg/mL
Postmenopauză		217 pmol/L	<59 pg/mL
Estronă	S, P		
Bărbați		33-133 pmol/L	9-36 pg/mL
Femei			
La menstruație			
Faza foliculară		<555 pmol/L	<150 pg/mL
Faza luteală		<740 pmol/L	<200 pg/mL
Postmenopauză		11-118 pmol/l	3-32 pg/mL
Factorul reumatoid	S	<15 kUI/L	<15 UI/mL
Feritină	S		
Bărbați		29-248 µg/L	29-248 ng/mL
Femei		10-150 µg/L	10-150 ng/mL
Fier	S	7-25 µmol/L	41-141 µg/dL

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Fosfataza alcalină	S	0,56-1,63 μkat/L	33-96 U/L
Fosfor, anorganic	S	0,81-1,4 mmol/L	2,5-4,3 mg/dL
Fracții proteice	S		
Albumină		35-55 g/L	3,5-5,5 g/dL (50-60%)
Globulină		20-35 g/L	2,0-3,5 g/dL (40-50%)
Alfa$_1$		2-4 g/L	0,2-0,4 g/dL (4,2-7,2%)
Alfa$_2$		5-9 g/L	0,5-0,9 g/dL (6,8-12%)
Beta		6-11 g/L	0,6-1,1 g/dL (9,3-15%)
Gama		7-17 g/L	0,7-1,7 g/dL (13-23%)
Fructozamină	S	<285 umol/L	<285 umol/L
Gamaglutamiltransferază	S	0,15-0,99 μkat/L	9-58 U/L
Gastrină	S	<100 ng/L	<100 pg/mL
Gaze sangvine arteriale	SI		
[HCO_3^-]		22-30 mmol/L	22-30 meq/L
P_{CO2}		4,3-6,0 kPa	31-45 mmHg
pH		7,35-7,45	7,35-7,45
P_{O2}		9,6-13,8 kPa	72-104 mmHg
Glicemie	SI	3,6-5,3 mmol/L	65-95 mg/dL
Glicemie (à jeun)	P		
Diabet zaharat		à jeun, ≥7,0 mmol/L Un nivel la 2 ore de ≥11,1 mmol/L în timpul unui test de toleranță la glucoză per os Un nivel aleator al glucozei ≥11,1 mmol/L la pacienții cu simptome de hiperglicemie	à jeun, ≥126 mg/dL Un nivel la 2 ore de ≥200 mg/dL în timpul unui test de toleranță la glucoză per os Un nivel aleator al glucozei ≥200 mg/dL la pacienții cu simptome de hiperglicemie
Normal		4,2-5,6 mmol/L	75-100 mg/dL
Risc crescut de diabet zaharat		5,6-6,9 mmol/l	100-125 mg/dL
Globulina de legare a hormonilor tiroidieni	S	13-30 mg/L	1,3-3,0 mg/dL
Globulina de legare a hormonului sexual (adult)	S		
Bărbați		11-80 nmol/L	11-80 nmol/L
Femei		30-135 nmol/L	30-135 nmol/L
Glucagon	P	40-130 ng/L	40-130 pgm/L
Gonadotropina corionică umană (HCG)	S		
În absența sarcinii		<5 UI/L	<5 mUI/mL
1-2 săptămâni postconcepție		9-130 UI/L	9-130 mUI/mL
2-3 săptămâni postconcepție		75-2 600 UI/L	75-2 600 mUI/mL
3-4 săptămâni postconcepție		850-20 800 UI/L	850-20 800 mUI/mL
4-5 săptămâni postconcepție		4 000-100 200 UI/L	4 000-100 200 mUI/ml
5-10 săptămâni postconcepție		11 500-289 000 UI/L	11 500-289 000 mUI/mL
10-14 săptămâni postconcepție		18 300-137 000 UI/L	18 300-137 000 mUI/mL
Trimestrul al doilea		1 400-53 000 UI/L	1 400-53 000 mUI/mL
Trimestrul al treilea		940-60 000 UI/L	940-60 000 mUI/mL
Hemoglobina A_{1C}	SI	0,04-0,06 fracție Hgb	4,0-5,6%
Diabet zaharat		Un nivel al hemoglobinei A_{1C} de ≥0,065 fracție Hb, cum este sugerat de Asociația Americană pentru Diabet	Un nivel al hemoglobinei A_{1C} de ≥6,5%, cum este sugerat de Asociația Americană pentru Diabet
Prediabet		0,057-0,064 fracție Hgb	5,7-6,4%

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Hemoglobina A_{1c} cu glicemia medie estimată (eAg)	SI	eAg mmol/L = 1,59 x HbA_{1c} – 2,59	eAg (mg/dL) = 27,7 x HbA_{1c} – 46,7
Homocisteină	P	4,4-10,8 µmol/L	4,4-10,8 µmol/L
Hormonul de creștere	S	0-5 µg/L	0-5 ng/mL
Hormonul de stimulare tiroidiană	S	0,34-4,25 mUI/L	0,34-4,25 µUI/mL
Hormonul foliculo-stimulant (FSH)	S, P		
Bărbați		1,0-12,0 UI/L	1,0-12,0 mUI/mL
Femei			
La menstruație			
Faza foliculară		3,0-20,0 UI/L	3,0-20,0 mUI/mL
Faza luteală		1,0-12,0 UI/L	1,0-12,0 mUI/mL
Faza ovulatorie		9,0-26,0 UI/L	9,0-26,0 mUI/mL
Postmenopauză		18,0-153,0 UI/L	18,0-153,0 mUI/mL
Hormonul luteinizat (LH)	S, P		
Bărbați		2,0-12,0 U/L	2,0-12,0 mUI/mL
Femei			
La menstruație			
Faza foliculară		2,0-15,0 U/L	2,0-15,0 mUI/mL
Faza luteală		0,6-19,0 U/L	0,6-19,0 mUI/mL
Faza ovulatorie		22,0-105,0 U/L	22,0-105,0 mUI/mL
Postmenopauză		16,0-64,0 U/L	16,0-64,0 mUI/mL
Hormonul paratiroidian	S	8-51 ng/L	8-51 pg/mL
Imunofixare	S	Neaplicabil	Benzi nedetectate
Imunoglobuline, cantitativ (adult)			
IgA	S	0,70-3,50 g/L	70-350 mg/dL
IgD	S	0-140 mg/L	0-14 mg/dL
IgE	S	1-87 KUI/L	1-87 UI/mL
IgG	S	7,0-17,0 g/L	700-1700 mg/dL
IgG_1	S	2,7-17,4 g/L	270-1740 mg/dL
IgG_2	S	0,3-6,3 g/l	30-630 mg/dL
IgG_3	S	0,13-3,2 g/L	13-320 mg/dl
IgG_4	S	0,11-6,2 g/L	11-620 mg/dL
IgM	S	0,50-3,0 g/L	50-300 mg/dL
Indicele de tiroxină (liberă)	S	6,7-10,9	6,7-10,9
Insulină	S, P	14,35-143,5 pmol/L	2-20 µU/mL
Lactat	P, arterial P, venos	0,5-1,6 mmol/L 0,5-2,2 mmol/l	4,5-14,4 mg/dL 4,5-19,8 mg/dL
Lactat dehidrogenază	S	2,0-3,8 µkat/L	115-221 U/L
Lipază	S	0,51-0,73 µkat/L	3-43 U/L
Lipide: vezi Tabelul 5			
Lipoproteine (a)	S	0-300 mg/L	0-30 mg/dL
Lipoproteine cu densitate mare (HDL) (vezi Tabelul 5)			
Lipoproteine cu densitate mică (LDL) (vezi Tabelul 5)			
Magneziu	S	0,62-0,95 mmol/L	1,5-2,3 mg/dL
Metanefrină	P	<0,5 nmol/L	<100 pg/mL

(continuare pe pagina următoare)

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Methemoglobină	SI	0,0-0,01	0-1%
Mioglobină	S		
Bărbați		20-71 µg/L	20-71 µg/L
Femei		25-58 µg/L	25-58 µg/L
Mucină în lichidul articular	LA	Neaplicabilă	Prezentă numai mucină tip 1
Norepinefrină	P		
Așezat		709-4019 pmol/L	120-680 pg/mL
Clinostatism (30 de minute)		650-2426 pmol/L	110-410 pg/mL
Ortostatism (30 de minute)		739-4137 pmol/L	125-700 pg/mL
N-telopeptid (cross-linkat), NTx	S		
Bărbați		5,4-24,2 nmol BCE	5,4-24,2 nmol BCE
Femei (premenopauză)		6,2-19,0 nmol BCE	6,2-19,0 nmol BCE
BCE = echivalent colagen osos			
NT-ProBNP	S, P	<125 ng/L până la 75 ani <450 ng/L > 75 ani	<125 pg/mL până la 75 ani <450 pg/mL > 75 ani
Osmolaritate	P	275-295 mosmol/kg apă	275-295 kg/kg apă
Osteocalcin	S	11-50 µg/L	11-50 ng/mL
Peptidul C	S	0,27-1,19 nmol/L	0,8-3,5 ng/mL
Peptidul natriuretic tip B (BNP)	P	Specific pentru vârstă și sex: <100 ng/L	Specific pentru vârstă și sex: <100 pg/mL
Piruvat	P	40-130 µmol/L	0,35-1,14 mg/dL
Polipeptidul intestinal vasoactiv	P	0-60 ng/L	0-60 pg/mL
Potasiu	S	3,5-5,0 mmol/L	3,5-5,0 meq/L
Prealbumină	S	170-340 mg/L	17-34 mg/dL
Procalcitonină	S	<0,1 µg/L	<0,1 ng/mL
Progesteron	S, P		
Bărbați		<3,18 nmol/L	<1,0 ng/mL
Femei			
Faza foliculară		<3,18 nmol/L	<1,0 ng/mL
Faza mezoluteală		9,54-63,6 nmol/L	3-20 ng/mL
Prolactina	S		
Bărbați		53-360 µg/L	2,5-17 ng/mL
Femei		40-530 µg/L	1,9-25 ng/mL
Proteina C-reactivă	S	<10 mg/L	<10 mg/L
Proteina C-reactivă, sensibilitate înaltă	S	Risc cardiac Scăzut: <1,0 mg/L Mediu:1,0-3,0 mg/L Ridicat: >3,0 mg/L	Risc cardiac Scăzut: <1,0 mg/L Mediu:1,0-3,0 mg/L Ridicat: >3,0 mg/L
Proteina inhibitoare a esterazei C_1	S	210-390 mg/L	21-39 mg/dL
Proteine Bence-Jones, ser calitativ	S	Neaplicabil	Nedetectabil
Proteine Bence-Jones, ser cantitativ	S		
Kappa libere		3,3-19,4 mg/L	0,33-1,94 mg/dL
Lambda libere		5,7-26,3 mg/L	0,57-2,63 mg/dL
Raport K/L		0,26-1,65	0,26-1,65
Proteine totale	S	67-86 g/L	6,7-8,6 g/dL
Protoporfirină zinc	SI	0-400 µg/L	0-40 µg/dL
Raport protoporfirină zinc (ZPP)/hem	SI	0-69 µmol ZPP/mol hem	0-69 µmol ZPP/mol hem

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Saturația capacității de legare a fierului	S	0,16-0,35	16-35 %
Saturația de oxigen (nivelul mării)	SI	Fracție	Procent
Arterială		0,94-1,0	94-100%
Venoasă, braț		0,60-0,85	60-85%
Serotonină	SI	0,28-1,14 nmol/L	50-200 ng/mL
Sodiu	S	136-146 mmol/L	136-146 meq/L
Somatomedina C (IGF-1) (adult)	S		
16 ani		226-903 µg/L	226-903 ng/mL
17 ani		193-731 µg/L	193-731 ng/mL
18 ani		163-584 µg/L	163-584 ng/mL
19 ani		141-483 µg/L	141-483 ng/mL
20 de ani		127-424 µg/L	127-424 ng/mL
21-25 de ani		116-358 µg/L	116-358 ng/mL
26-30 de ani		117-329 µg/L	117-329 ng/mL
31-35 de ani		115-307 µg/L	115-307 ng/mL
36-40 de ani		119-204 µg/L	119-204 ng/mL
41-45 de ani		101-267 µg	101-267 ng/mL
46-50 de ani		94-252 µg/L	94-252 ng/mL
51-55 de ani		87-238 µg/L	87-238 ng/mL
56-60 de ani		81-225 µg/L	81-225 ng/mL
61-65 de ani		75-212 µg/L	75-212 ng/mL
66-70 de ani		69-200 µg/L	69-200 ng/mL
71-75 de ani		64-188 µg/L	64-188 ng/mL
76-80 de ani		59-177 µg/L	59-177 ng/mL
81-85 de ani		55-166 µg/L	55-166 ng/mL
Somatostatină	P	<25 ng/L	<25 pg/mL
Testosteron (total)	S		
Bărbați		9,36-37,10 nmol/L	270-1070 ng/dL
Femei		0,21-2098 nmol/L	6-86 ng/dL
Testosteron, liber	S		
Bărbați (adulți)		312-1041 pmol/L	90-300 pg/mL
Femei (adulte)		10,4-65,9 pmol/L	3-19 pg/mL
Tiroglobulină	S	13-318 µg/L	1,3-31,8 ng/mL
Tiroxină totală (T_4)	S	70-151 nmol/L	5,4-11,7 µg/dL
Tiroxină, liberă (fT_4)	S	9,0-16 pmol/L	0,7-1,24 ng/dL
Transferină	S	2,0-4,0 g/L	200-400 mg/dL
Trigliceride (vezi Tabelul 5)	S	0,34-2,26 mmol/L	30-200 mg/dL
Triiodtironină, liberă (fT_3)	S	3,7-6,5 pmol/L	2,4-4,2 pg/mL
Triiodtironină, totală (T_3)	S	1,2-2,1 nmol/L	77-135 ng/dL
Troponina I (în funcție de metodă)	S, P		
Percentila 99 din populația sănătoasă		0,0-0,04 µg/L	0,0-0,04 ng/mL
Troponina T	S, P		
Percentila 99 din populația sănătoasă		0,0-0,01 µg/L	0,0-0,01 ng/mL
Uree	S	2,5-7,1 mmol/L	7-20 mg/dL

Abrevieri: LA, lichid articular; P, plasmă; S, ser; SI, sânge integral

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 3

MONITORIZAREA NIVELURILOR TOXIC ȘI TERAPEUTIC ALE MEDICAMENTELOR

	INTERVAL TERAPEUTIC		NIVEL TOXIC	
MEDICAMENT	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Acetaminofen	66-199 µmol/L	10-30 µg/mL	>1320 µmol/L	>200 µg/mL
Acid micofenolic	3,1-10,9 µmol/L	1,0-3,5 ng/mL	>37 µmol/L	>12 ng/mL
Acid valproic	346-693 µmol/L	50-100 µg/mL	>693 µmol/L	>100 µg/mL
Amfetamină	150-220 nmol/L	23-30 ng/mL	>1500 nmol/L	>200 ng/mL
Amikacină				
Nivel inferior	0-17 µmol/L	0-10 µg/mL	>17 µmol/L	>10 µg/mL
Nivel superior	35-51 µmol/L	20-30 µg/mL	>60 µmol/L	>35 µg/mL
Amitriptilină/nortriptilină (total medicament)	430-900 nmol/L	120-250 ng/mL	>1800 nmol/L	>500 ng/mL
Bromuri	9,4-18,7 mmol/L	75-150 mg/dL	>18,8 mmol/L	>150 mg/dL
Letal			>37,5 mmol/L	>300 mg/dL
Toxicitate severă			>18,8 mmol/L	>150 mg/dL
Toxicitate ușoară			6,4-18,8 mmol/L	51-150 mg/dL
Carbamazepină	17-42 µmol/L	4-10 µg/mL	>85 µmol/L	>20 µg/mL
Chinidină	6,2-15,4 µmol/L	2,0-5,0 µg/mL	>19 µmol/L	>6 µg/mL
Ciclosporină				
Transplant cardiac				
0-6 luni după transplant	208-291 nmol/L	250-350 ng/mL	>291 nmol/L	>350 ng/mL
6-12 luni după transplant	125-208 nmol/L	150-250 ng/mL	>208 nmol/L	>250 ng/mL
> 12 luni după transplant	83-125 nmol/L	100-150 ng/mL	>125 nmol/L	>150 ng/mL
Transplant hepatic				
Inițiere	208-291 nmol/L	250-350 ng/mL	>291 nmol/L	>350 ng/mL
Întreținere	83-166 nmol/L	100-200 ng/mL	>166 nmol/L	>200 ng/mL
Transplant pulmonar				
0-6 luni după transplant	250-374 nmol/L	300-450 ng/mL	>374 nmol/L	>450 ng/mL
Transplant renal				
0-6 luni după transplant	208-312 nmol/L	250-375 ng/mL	>312 nmol/L	>375 ng/mL
6-12 luni după transplant	166-250 nmol/L	200-300 ng/mL	>250 nmol/L	>300 ng/mL
> 12 luni după transplant	83-125 nmol/L	100-150 ng/mL	>125 nmol/L	>150 ng/mL
Clonazepam	32-240 nmol/L	10-75 ng/mL	>320 µmol/L	>100 ng/mL
Cloramfenicol				
Nivel inferior	15-31 µmol/L	5-10 µg/mL	>46 µmol/L	>15 µg/mL
Nivel superior	31-62 µmol/L	10-20 µg/mL	>77 µmol/L	>25 µg/mL
Clordiazepoxid	1,7-10 µmol/L	0,5-3,0 µg/mL	>17 µmol/L	>5,0 µg/mL
Clozapină	0,6-2,1 µmol/L	200-700 ng/mL	>3,7 µmol/L	>1200 ng/mL
Cocaină			>3,3 µmol/L	>1,0 µg/mL
Codeină	43-110 nmol/mL	13-33 ng/mL	>3700 nmol/mL	>1100 ng/mL (letal)
Cofeină	25,8-103 µmol/L	5-20 µg/mL	>206 µmol/L	>40 µg/mL
Desipramină	375-1130 nmol/L	100-300 ng/mL	>1880 nmol/L	>500 ng/mL
Diazepam (și metaboliți)				
Diazepam	0,7-3,5 µmol/L	0,2-1,0 µg/mL	>7,0 µmol/L	>2,0 µg/mL
Nordiazepam	0,4-6,6 µmol/L	0,1-1,8 µg/mL	>9,2 µmol/L	>2,5 µg/mL
Digoxină	0,64-2,6 nmol/L	0,5-2,0 ng/mL	>5,0 nmol/L	>3,9 ng/mL
Dizopiramidă	5,3-14,7 µmol/L	2-5 µg/mL	>20,6 µmol/L	>7 µg/mL
Doxepină și nordoxepină				
Doxepină	0,36-0,98 µmol/L	101-274 ng/mL	1,8 µmol/L	>503 ng/mL
Nordoxepină	0,38-1,04 µmol/L	106-291 ng/mL	1,9 µmol/L	>531 ng/mL

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 3

MONITORIZAREA NIVELURILOR TOXIC ȘI TERAPEUTIC ALE MEDICAMENTELOR *(CONTINUARE)*

	INTERVAL TERAPEUTIC		NIVEL TOXIC	
MEDICAMENT	**UNITĂȚI SI**	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**	**UNITĂȚI SI**	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**
Etanol				
Limita legală			≥17 mmol/L	≥80 mg/dL
Modificări comportamentale			>4,3 mmol/L	>20 mg/dL
Critic la expunerea acută			>54 mmol/L	>250 mg/dL
Etilenglicol				
Letal			>20 mmol/L	>120 mg/dL
Toxic			>2 mmol/L	>12 mg/dL
Etosuximidă	280-700 µmol/L	40-100 µg/mL	>700 µmol/L	>100 µg/mL
Everolimus	3,13-8,35 nmol/L	3-8 ng/mL	>12,5 nmol/L	>12 ng/mL
Fenitoină	40-79 µmol/L	10-20 µg/mL	>158 µmol/L	>40 µg/mL
Fenitoină, liberă	4,0-7,9 µg/mL	1-2 µg/mL	>13,9 µg/mL	>3,5 µg/mL
% liberă	0,08-0,14	8-14%		
Fenobarbital	65-172 µmol/L	15-40 µg/mL	>258 µmol/L	>60 µg/mL
Flecainidă	0,5-2,4 µmol/L	0,2-1,0 µg/mL	>3,6 µmol/L	>1,5 µg/mL
Gentamicină				
Nivel inferior	0,0-4,2 µmol/L	0,0-2,0 µg/mL	>42 µmol/L	>2 µg/mL
Nivel superior	10-21 µmol/L	5-10 µg/mL	>25 µmol/L	>12 µg/mL
Heroină (diacetil morfină)			>700 µmol/L	>200 ng/mL (ca morfină)
Ibuprofen	49-243 µmol/L	10-50 µg/mL	>970 µmol/L	>200 µg/mL
Imipramină (și metaboliți)				
Desimipramină	375-1130 nmol/L	100-300 ng/mL	>1880 nmol/L	>500 ng/mL
Imipramină + desimipramină – total	563-1130 nmol/L	150-300 ng/mL	>1880 nmol/L	>500 ng/mL
Lamotrigină	11,7-54,7 µmol/L	3-14 µg/mL	>58,7 µmol/L	>15 µg/mL
Lidocaină	5,1-21,3 µmol/L	1,2-5,0 µg/mL	>38,4 µmol/L	>9,0 µg/mL
Litiu	0,5-1,3 mmol/L	0,5-1,3 meq/L	>2 mmol/L	>2 meq/L
Metadonă	1,0-3,2 µmol/L	0,3-1 µg/mL	>6,5 µmol/L	>2 µg/mL
Metamfetamină	0,07-0,34 µmol/L	0,01-0,05 µg/mL	>3,35 µmol/L	>0,5 µg/mL
Metanol			>6 mmol/L	>20 mg/dL
Metotrexat				
Doză mică	0,01-0,1 µmol/L	0,01-0,1 µmol/L	>0,1 mmol/L	>0,1 mmol/L
Doză mare (24 de ore)	<5,0 µmol/L	<5,0 µmol/L	>5,0 µmol/L	>5,0 µmol/L
Doză mare (48 de ore)	<0,50 µmol/L	<0,50 µmol/L	>0,5 µmol/L	>0,5 µmol/L
Doză mare (72 de ore)	<0,10 µmol/L	<0,10 µmol/L	>0,1 µmol/L	>0,1 µmol/L
Morfină	232-286 µmol/L	65-80 ng/mL	>720 µmol/L	>200 ng/mL
Nitroprusiat (ca tiocianat)	103-499 µmol/L	6-29 µg/mL	860 µmol/L	>50 µg/mL
Nortriptilină	190-569 nmol/L	50-150 ng/mL	>1900 nmol/L	>500 ng/mL
Primidonă și metaboliți				
Primidonă	23-55 µmol/L	5-12 µg/mL	>69 µmol/L	>15 µg/mL
Fenobarbital	65-172 µmol/L	15-40 µg/mL	>215 µmol/L	>50 µg/mL
Procainamidă				
Procainamidă	17-42 µmol/L	4-10 µg/mL	>43 µmol/L	>10 µg/mL
NAPA (*N*-acetilprocainamidă)	22-72 µmol/L	6-20 µg/mL	>126 µmol/L	>35 µg/mL
Salicilați	145-2100 µmol/L	2-29 mg/dL	>2900 µmol/L	>40 mg/dL
Sirolimus				
Transplant renal	4,4-15,4 nmol/L	4-14 ng/mL	>16 nmol/L	>15 µng/mL
Tacrolimus (FK 506)				
Cord				
Inițiere	19-25 nmol/L	15-20 ng/mL		
Întreținere	6-12 nmol/L	5-10 ng/mL		

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 3

MONITORIZAREA NIVELURILOR TOXIC ȘI TERAPEUTIC ALE MEDICAMENTELOR *(CONTINUARE)*

	INTERVAL TERAPEUTIC		NIVEL TOXIC	
MEDICAMENT	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Rinichi și ficat	12-19 nmol/L	10-15 ng/mL	>25 nmol/L	>20 ng/mL
Inițiere				
Întreținere	6-12 nmol/L	5-10 ng/mL	>25 nmol/L	>20 ng/mL
Teofilină	56-111 µg/mL	10-20 µg/mL	>168 µg/mL	>30 µg/mL
Tiocianat				
După perfuzie cu nitroprusiat	103-499 µmol/L	6-29 µg/mL	860 µmol/L	>50 µg/mL
Fumători	52-206 µmol/L	3-12 µg/mL		
Nefumători	17-69 µmol/L	1-4 µg/mL		
Tobramicină				
Nivel inferior	0,0-4,3 µg/L	0-2 µg/mL	>4,3 µg/L	>2 µg/mL
Nivel superior	11-22 µg/L	5-10 µg/mL	>26 µg/L	>12 µg/mL
Vancomicină				
Nivel inferior	3,5-10,4 µmol/L	5-15 µg/mL	>14 µmol/L	>20 µg/mL
Nivel superior	14-28 µmol/L	20-40 µg/mL	>55 µmol/L	>80 µg/mL

TABELUL 4

VITAMINE ȘI OLIGOMINERALE

		VALORI DE REFERINȚĂ	
SPECIMEN	ANALIZĂ	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Aluminiu	S	<0,2 µmol/L	<5,41 µg/L
Arsenic	SI	0,03-0,31 µmol/L	2-23 µg/L
Cadmiu	SI	<44,5 nmol/L	<5,0 µg/L
Coenzima Q10 (ubiquinonă)	P	433-1532 µg/L	433-1532 µg/L
Beta-caroten	S	0,07-1,43 µmol/L	4-77 µg/dL
Cupru	S	11-22 µmol/L	70-140 µg/dL
Acid folic	H	340-1020 nmol/L celule	150-450 ng/mL celule
Acid folic	S	12,2-40,8 nmol/L	5,4-18,0 ng/mL
Plumb (adult)	S	<0,5 µmol/L	<10 µg/dL
Mercur	SI	3,0-294 nmol/L	0,6-59 µg/L
Seleniu	S	0,8-2,0 umol/L	63-160 µg/L
Vitamina A	S	0,7-3,5 µmol/L	20-100 µg/dL
Vitamina B_1 (tiamină)	S	0-75 nmol/L	0-2 µg/dL
Vitamina B_2 (riboflavină)	S	106-638 nmol/L	4-24 µg/Ld
Vitamina B_6	P	20-121 nmol/L	5-30 µg/mL
Vitamina B_{12}	S	206-735 pmol/L	279-996 pg/mL
Vitamina C (acid ascorbic)	S,	23-57 µmol/L	0,4-1,0 mg/mL
Vitamina D_3, 1,25-hidroxi, total	S, P	36-180 pmol/L	15-75 pg/mL
Vitamina D_3, 0,25-hidroxi, total	P	75-250 nmol/L	30-100 ng/mL
Vitamina E	S	12-42 µmol/L	5-18 µg/mL
Vitamina K	S	0,29-2,64 nmol/L	0,13-1,19 ng/mL
Zinc	S	11,5-18,4 µmol/L	75-120 µg/dL

Abrevieri: H, hematii; P, plasmă; S, ser; SI, sânge integral.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 5

CLASIFICAREA COLESTEROLULUI LDL, TOTAL, HDL

LDL-colesterol	
< 70 mg/dL	Opțiune terapeutică pentru pacienții cu risc foarte înalt
> 100 mg/dL	Optim
100-129 mg/dL	Aproape optim/mai crescut față de optim
130-159 mg/dL	Crescut la limită
160-189 mg/dL	Crescut
≥ 190 mg/dL	Foarte crescut
Colesterol total	
< 200 mg/dL	De dorit
200-230 mg/dL	Crescut la limită
≥ 240 mg/dL	Crescut
HDL-colesterol	
< 40 mg/dL	Scăzut
≥ 60 mg/dL	Crescut

Abrevieri: LDL, lipoproteine cu densitate mică; HDL, lipoproteine cu densitate mare.

Sursă: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA 2001; 285:2486–97. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. SM Grundy et al for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program: Circulation 110:227, 2004.

VALORILE DE REFERINȚĂ PENTRU ANALIZE SPECIFICE

TABELUL 6

LICHIDUL CEFALORAHIDIAN[a]

CONSTITUENT	INTERVALUL DE REFERINȚĂ UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Amoniac	15-47 µmol/L	25-80 µg/dL
Creatinină	44-168 µmol/L	0,5-1,9 mg/dl
Electroliți		
Sodiu	137-145 mmol/L	137-145 meq/L
Potasiu	2,7-3,9 mmol/L	2,7-3,9 meq/L
Calciu	1,0-1,5 mmol/L	2,1-3,0 meq/L
Magneziu	1,0-1,2 mmol/L	2,0-2,5 meq/L
Clor	116-122 mmol/L	116-122 meq/L
Concentrația CO_2	20-24 mmol/L	20-24 meq/L
Glucoză	2,22-3,89 mmol/L	40-70 mg/dl
Hematii	0	0
Lactat	1-2 mmol/L	10-20 mg/dl
Leucocite		
Diferențiale		
Limfocite	60-70%	
Monocite	30-50%	
Neutrofile	Absente	
Totale	0-5 celule mononucleare pe µL	
Osmolaritate	292-297 mmol/kg apă	292-297 mOsm/L
P_{CO_2}	6-7 kPa	45-49 mmHg
pH	7,31-7,34	
Presiunea LCR		50-180 mmH_2O
Proteină mielinică de bază	<4 µg/L	
Proteine totale:		
Lombar	0,15-0,5 g/L	15-50 mg/dl
Cisternal	0,15-0,25 g/L	15-25 mg/dl
Ventricular	0,06-0,15 g/L	6-15 mg/dl
Albumină	0,066-0,442 g/L	6,6-44,2 mg/dl
IgG	0,009-0,057 g/L	0,9-5,7 mg/dl
Indicele IgG[b]	0,29-0,59	
Benzi oligoclonale (OGB)	<2 benzi oligoclonale absente în proba de ser	
Volumul LCR (adult)	~ 150 mL	

[a] Deoarece concentrațiile lichidului cefalorahidian sunt valori de echilibru, este recomandată măsurarea simultană a aceloraşi parametri în plasma sangvină. Totuşi, există un timp de latență până la atingerea echilibrului, iar nivelurile cefalorahidiene ale constituenților plasmatici, care pot fluctua rapid (precum glucoza plasmatică), pot să nu atingă valori stabile decât după o perioadă de latență semnificativă.

[b] Indice IgG = IgG LCR (mg/dL) x albumină serică (g/dL)IgG seric (g/dL) x albumina LCR (mg/dL).

TABELUL 7A

NUMĂRUL CELULELOR NUCLEATE DIFERENȚIATE DIN ASPIRATELE[a] DE MĂDUVĂ OSOASĂ

	INTERVALUL OBSERVAT (%)	INTERVALUL 95% (%)	MEDIA (%)
Celule blastice	0-3,2	0-3,0	1,4
Promielocite	3,6-13,2	3,2-12,4	7,8
Mielocite neutrofile	4-21,4	3,7-10,0	7,6
Mielocite eozinofile	0-5,0	0-2,8	1,3
Metamielocite	1-7,0	2,3-5,9	4,1
Neutrofile			
Bărbați	21,0-45,6	21,9-42,3	32,1
Femei	29,6-46,6	28,8-45,9	37,4
Eozinofile	0,4-4,2	0,3-4,2	2,2
Eozinofile plus mielocite eozinofile	0,9-7,4	0,7-6,3	3,5
Bazofile	0-0,8	0-0,4	0,1
Eritroblaști			
Bărbați	18,0-39,4	16,2-40,1	28,1
Femei	14,0-31,8	13,0-32,0	22,5
Limfocite	4,6-22,6	6,0-20,0	13,1
Plasmocite	0-1,4	0-1,2	0,6
Monocite	0-3,2	0-2,6	1,3
Macrofage	0-1,8	0-1,3	0,4
Raport M/E			
Bărbați	1,1-4,0	1,1-4,1	2,1
Femei	1,6-5,4	1,6-5,2	2,8

[a] Pe baza aspiratelor de măduvă osoasă obținute de la 50 de voluntari sănătoși (30 de bărbați și 20 de femei).
Abreviere: M:E, raport mieloid/eritroid
Sursă: B. J. Bain: Br J Haematol, 94:206, 1996

TABELUL 7B

CELULARITATEA MĂDUVEI OSOASE

VÂRSTĂ	INTERVAL OBSERVAT	95% DIN INTERVAL	MEDIE
Sub 10 ani	59,0-95,1%	72,9-84,7%	78,8%
10-19 de ani	41,5-86,6%	59,2-69,4%	64,3%
20-29 de ani	32,0-83,7%	54,1-61,9%	58,0%
30-39 de ani	30,3-81,3%	41,1-54,1%	47,6%
40-49 de ani	16,3-75,1%	43,5-52,9%	48,2%
50-59 de ani	19,7-73,6%	41,2-51,4%	46,3%
60-69 de ani	16,3-65,7%	40,8-50,6%	45,7%
70-79 de ani	11,3-47,1%	22,6-35,2%	28,9%

Sursă: după R. J. Hartsock et al.: Am J Clin Pathol, 43:226, 1965

TABELUL 8

ANALIZELE DIN MATERIILE FECALE

	VALORI DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Acizi grași	0-21 mmol/zi	0-6 g/kg/24 h
Alfa-1-antitripsină	≤540 mg/L	≤54 mg/dL
Apă	<0,75	<75%
Azot	<178 mmol/zi	<2,5 g/24 h
Cantitate	0,1-0,2 kg/zi	100-200 g/24 h
Coproporfirină	611-1832 nmol/zi	400-1200 µg/24 h
Leucocite	Absente	Absente
Lipide		
Adult		<7 g/zi
Adult cu dietă fără grăsimi		<4 g/zi
Osmolaritate	280-325 mosmol/kg	280-325 mosmol/kg
pH	7,0-7,5	
Potasiu	14-102 mmol/zi	14-102 mmol/L
Sânge ocult	Negativ	Negativ
Sodiu	7-72 mmol/L	7-72mmol/L
Tripsină		20-95 U/g
Urobilinogen	85-510 µmol/zi	50-300 mg/24 h
Uroporfirine	12-48 nmol/zi	10-40 µ/24 h

Sursă: adaptat după F. T. Fishvach, M. B. Dunning III: *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 9

ANALIZELE DIN URINĂ ŞI TESTELE FUNCŢIONALE RENALE

	VALORI DE REFERINŢĂ	
	UNITĂŢI SI	**UNITĂŢI CONVENŢIONALE**
17-cetosteroizi	3-12 mg/zi	3-12 mg/zi
Acid 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA)	0-78,8 µmol/zi	0-15 mg/zi
Acid uric (dietă normală)	1,49-4,76 mmol/zi	250-800 mg/zi
Acid vanilmandelic (AVM)	<30 µmol/zi	<6 mg/zi
Aciditate, titrabilă	20-40 mmol/zi	20-40 mmol/zi
Aldosteron	Dietă normală: 6-25 µg/zi	Dietă normală: 6-25 µg/zi
	Dietă hiposodată:17-44 µg/zi	Dietă hiposodată:17-44 µg/zi
	Dietă cu conţinut mare de sare: 0-6 µg/zi	Dietă cu conţinut mare de sare: 0-6 µg/zi
Aluminiu	0,19-1,11 µmol/L	5-30 µg/L
Amilază		4-400 U/L
Amoniac	30-50 mmol/zi	30-50 meq/zi
Arsenic	0,07-0,67 µmol/zi	5-50 µg/zi
Beta$_2$-microglobulină	0-160 µg/L	0-160 µg/L
Calciu (calciu în dietă 10 mEq/zi sau 200 mEq/zi)	<7,5 mmol/zi	<300 mg/zi
Cetone (acetonă)	Negativ	Negativ
Citrat	320-1 240 mg/zi	320-1240 mg/zi
Clor	140-250 mmol/zi	140-250 mmol/zi
Coproporfirine (tip I şi III)	0-20 µmol/mol creatinină	0-20 µmol/mol creatinină
Cortizol, liber	55-193 nmol/zi	20-70 µg/zi
Creatină, ca creatinină		
Bărbaţi	<380 µmol/zi	<50 mg/zi
Femei	<760 µmol/zi	<100 mg/zi
Creatinină	8,8-14 mmol/zi	1,0-1,6 g/zi
Cupru	<0,95 µmol/zi	<60 µg/zi
Densitate specifică		
După 12 ore de aport de apă deliberat	≤1,003	≤1,003
După 12 ore de restricţie lichidiană	>1,025	>1,025
Dopamină	392-2876 nmol/zi	60-440 µg/zi
Eozinofile	<100 eozinofile/mL	<100 eozinofile/mL
Epinefrină	0-109 nmol/zi	0-20 µg/zi
Fosfat (fosfor) (variază cu aportul)	12,9-42,0 mmol/zi	400-1300
Glucoză (metoda cu glucozo-oxidază)	0,3-1,7 mmol/zi	50-300 mg/zi
Hidroxiprolină	53-328 µmol/zi	35-328 µmol/zi
Iod, în probă de urină		
Clasificarea OMS a deficitului de iod:		
Deficit sever	<20 µg/L	<20 µg/L
Deficit moderat	20-49 µg/L	20-49 µg/L
Deficit uşor	50-100 µg/L	50-100 µg/L
Fără deficit	>100 µg/L	>100 µg/L
Metanefrine		
Metanefrină	30-350 µg/zi	30-350 µg/zi
Normetanefrină	50-650 µg/zi	50-650 µg/zi
Microalbumină		
Albuminurie clinică	>0,3 g/zi	>300 mg/zi
Microalbuminurie	0,03-0,30 g/zi	30-300 mg/zi
Normal	0,0-0,03 g/zi	0-30 mg/zi
Norepinefrină	89-473 nmol/zi	15-80 µg/zi

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 9

ANALIZELE DIN URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE *(CONTINUARE)*

	VALORI DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**
N-telopeptid (cross-linkat), NTx		
Bărbați	21-83 nmol BCE/mmol creatinină	21-83 nmol BCE/mmol creatinină
Femei premenopauză	17-94 nmol BCE/mmol creatinină	17-94 nmol BCE/mmol creatinină
Femei, postmenopauză (BCE = echivalent colagen osos)	26-124 nmol BCE/mmol creatinină	26-124 nmol BCE/mmol creatinină
Osmolaritate	100-800 mOsm/kg	100-800 mOsm/kg
Oxalat		
Bărbați	80-500 µmol/zi	7-44 mg/zi
Femei	45-350 µmol/zi	4-31 mg/zi
pH	5,0-9,0	5,0-9,0
Porfobilinogen	Nu	Nu
Potasiu (variză cu aportul)	25-100 mmol/zi	25-100
Proteine	<0,15 g/zi	<150
Proteinele Bence-Jones, urină, test calitativ	Neaplicabil	Nedectabile
Proteinele Bence-Jones, urină, test cantitativ		
Kappa libere	1,4-24,2 mg/L	0,14-2,42 mg/dL
Lambda libere	0,2-6,7 mg/L	0,02-0,67 mg/dL
Raport K/L	2,04-10,37	2,04-10,37
Raport clearance amilază/clearance creatinină [(Cl_{am}/Cl_{cr}) x 100]	1-5	1-5
Raport microalbumine/creatinină		
Albuminurie clinică	>34 g/mol creatinină	>300 µg/mg creatinină
Microalbuminurie	3,4-34 g/mol creatinină	30-300 µg/mg creatinină
Normal	0-3,4 g/mol creatinină	0-30 µg/mg creatinină
Raport proteine/creatinină	Bărbați: 15-68 mg/g	Bărbați: 15-68 mg/g
	Femei: 10-107 mg/g	Femei: 10-107 mg/g
Rata de filtrare glomerulară	>60 mL/min/1,73 m^3 Pentru afroamericani rezultatul se multiplică cu 1,21	>60 mL/min/1,73 m^3 Pentru afroamericani rezultatul se multiplică cu 1,21
Reabsorbția tubulară (fosfor)	0,79-0,94 din încărcătura filtrată	79-94 % din încărcătura filtrată
Sediment		
Eritrocite	0-2/câmp de putere mare	
Leucocite	0-2/câmp de putere mare	
Bacterii	Nu	
Cristale	Nu	
Celule vezicale	Nu	
Celule scuamoase	Nu	
Celule tubulare	Nu	
Cilindri epiteliali	Nu	
Cilindri mari	Nu	
Cilindri granulari	Nu	
Cilindri hialini	0-5/câmp de putere mică	
Cilindri hematici	Nu	
Cilindri ceroşi	Nu	
Cilindri leucocitari	Nu	
Sodiu (variază în funcție de aport)	100-260 mmol/zi	100-260 meq/zi
Uree	214-607 mmol/zi	6-17 g/zi

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 10

PRESIUNILE NORMALE ÎN CORD ȘI VASELE MARI

PRESIUNE (mmHg)	MEDIE	INTERVAL
Atriul drept		
Medie	2,8	1-5
Unda a	5,6	2,5-7
Unda c	3,8	1,5-6
Unda x	1,7	0-5
Unda v	4,6	2-7,5
Unda y	2,4	0-6
Ventriculul drept		
Sistolică maximă	25	17-32
Telediastolică	4	1-7
Artera pulmonară		
Medie	15	9-19
Sistolică maximă	25	17-32
Telediastolică	9	4-13
Artera pulmonară blocată		
Medie	9	4,5-13
Atriul stâng		
Medie	7,9	2-12
Unda a	10,4	4-16
Unda v	12,8	6-21
Ventriculul stâng		
Sistolică maximă	130	90-140
Telediastolică	8,7	5-12
Artera brahială		
Medie	85	70-105
Sistolică maximă	130	90-140
Telediastolică	70	60-90

Sursă: Reprodusă din: MJ Kern *The Cardiac Catheterization Handbook*, 4th ed. Philadelphia, Mosby, 2003.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 11

TESTELE FUNCȚIONALE CIRCULATORII

TEST	VALORI DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI (INTERVAL)	UNITĂȚI CONVENȚIONALE (INTERVAL)
Aportul maxim de oxigen	35 mL/min (20-60 mL/min)	35 mL/min (20-60 mL/min)
Debitul cardiac (Fick)	2,5-3,6 L/m^{2}de suprafață corporală pe minut	2,5-3,6 L/m^{2}de suprafață corporală pe minut
Fracția de ejecție: volumul sistolic/volumul telediastolic (VS/VTD)	0,67±0,08 (0,55-0,78)	0,67±0,08 (0,55-0,78)
Gradientul arteriovenos de oxigen	30-50 mL/L	30-50 mL/L
Indicii de contractilitate		
Maxim ventricular stâng *dp/dt* (*dp/dt*)	220 kPa/s (176-250 kPa/s)	1650 mmHg/s (1320-1880 mmHg/s)
DP când DP = 5, kPa	(37,6±12,2)/s	(37,6±12,2)/s
(40 mmHg) (DP, presiune VS dezvoltată)		
Fracția de ejecție sistolică medie relativă (angiografie);	3,32±0,84 volum telediastolic pe secundă	3,32±0,84 volum telediastolic pe secundă
Velocitatea medie a scurtării fibrelor circumferențiale (angiografie)	1,83±0,56 circumferințe pe secundă	1,83±0,56 circumferințe pe secundă
Rezistența vasculară pulmonară	2-12 (kPa·s)/L	20-130 (dyn·s)/cm^5
Rezistența vasculară sistemică	77-150 (kPa·s)/L	770-1600 (dyn·s)/cm^5
Travaliul ventriculului stâng		
Indicele travaliului sistolic	50±20,0 (g·m)/m^2 (30-110)	50±20,0 (g·m)/m^2 (30-110)
Indicele contracției pe minut a ventriculului stâng	1,8-6,6 [(kg·m)/m^2]/min	1,8-6,6 [(kg·m)/m^2]/min
Indicele consumului de oxigen	110-150 mL	110-150 mL
Volumul telediastolic	70±20,0 mL/m^2 (60-88 mL/m^2)	70±20,0 mL/m^2 (60-88 mL/m^2)
Volumul telesistolic	25±5,0 mL/m^2 (20-33 mL/m^2)	25±5,0 mL/m^2 (20-33 mL/m^2)

Sursă: E. Braunwald et al: *Heart Disease*, 6th, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 2001

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 12

VALORILE NORMALE ALE MĂSURĂTORILOR ECOCARDIOGRAFICE LA ADULȚI

	FEMEI INTERVALUL DE REFERINȚĂ	UȘOR ANORMAL	MODERAT ANORMAL	SEVER ANORMAL	BĂRBAȚI INTERVALUL DE REFERINȚĂ	UȘOR ANORMAL	MODERAT ANORMAL	SEVER ANORMAL
Dimensiunile ventriculare stângi								
Grosimea septului, cm	0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	≥1,6	0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	≥1,7
Grosimea peretelui posterior, cm	0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	≥1,6	0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	≥1,7
Diametrul diastolic, cm	3,9-5,3	5,4-5,7	5,8-6,1	≥6,2	4,2-5,9	6,0-6,3	6,4-6,8	≥6,9
Diametrul diastolic/ASC, cm/m²	2,4-3,2	3,3-3,4	3,5-3,7	≥3,8	2,2-3,1	3,2-3,4	3,5-3,6	≥3,7
Diametrul diastolic/înălțime, cm/m	2,5-3,2	3,3-3,4	3,5-3,6	≥3,7	2,4-3,3	3,4-3,5	3,6-3,7	≥3,8
Volumele ventriculare stângi								
Diastolic, mL	56-104	105-117	118-130	≥131	67-155	156-178	179-201	≥202
Diastolic/ASC, mL/m²	35-75	76-86	87-96	≥97	35-75	76-86	87-96	≥97
Sistolic, mL	19-49	50-59	60-69	≥70	22-58	59-70	71-82	≥83
Sistolic/BSA, mL/m²	dec.30	31-36	37-42	≥43	12-30	31-36	37-42	≥43
Masa ventriculului stâng, metoda 2D								
Masa, g	66-150	151-171	172-182	≥183	96-200	201-227	228-254	≥255
Masa/ASC, g/m²	44-88	89-100	101-112	≥113	50-102	103-116	117-130	≥131
Funcția ventriculară stângă								
Scurtarea fracțională endocardică (%)	27-45	22-26	17-21	≤16	25-43	20-24	15-19	≤14
Scurtarea fracțională a peretelui (%)	15-23	13-14	11-12	≤10	14-22	12-13	10-11	≤9
Fracția de ejecție, metoda 2D (%)	≥55	45-54	30-44	≤29	≥55	45-54	30-44	≤29
Dimensiunile cordului drept (cm)								
Diametrul bazal VD	2,0-2,8	2,9-3,3	3,4-3,8	≥3,9	2,0-2,8	2,9-3,3	3,4-3,8	≥3,9
Diametrul mediu VD	2,7-3,3	3,4-3,7	3,8-4,1	≥4,2	2,7-3,3	3,4-3,7	3,8-4,1	≥4,2
Distanța bază-apex	7,1-7,9	8,0-8,5	8,6-9,1	≥9,2	7,1-7,9	8,0-8,5	8,6-9,1	≥9,2
Diametrul TFVD deasupra valvei aortice	2,5-2,9	3,0-3,2	3,3-3,5	≥3,6	2,5-2,9	3,0-3,2	3,3-3,5	≥3,6
Diametrul TFVD deasupra valvei pulmonare	1,7-2,3	2,4-2,7	2,8-3,1	≥3,2	1,7-2,3	2,4-2,7	2,8-3,1	≥3,2
Diametrul arterei pulmonare sub valva pulmonară	1,5-2,1	2,2-2,5	2,6-2,9	≥3,0	1,5-2,1	2,2-2,5	2,6-2,9	≥3,0
Dimensiunile și funcția ventriculului drept în secțiunea 4 camere								
Aria diastolică, cm²	11-28	29-32	33-37	≥38	11-28	29-32	33-37	≥38
Aria sistolică, cm²	7,5-16	17-19	20-22	≥23	7,5-16	17-19	20-22	≥23
Modificare fracțională a ariei, %	32-60	25-31	18-24	≤17	32-60	25-31	18-24	≤17

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 12

VALORILE NORMALE ALE MĂSURĂTORILOR ECOCARDIOGRAFICE LA ADULȚI *(CONTINUARE)*

	FEMEI INTERVALUL DE REFERINȚĂ	UȘOR ANORMAL	MODERAT ANORMAL	SEVER ANORMAL	BĂRBAȚI INTERVALUL DE REFERINȚĂ	UȘOR ANORMAL	MODERAT ANORMAL	SEVER ANORMAL
Dimensiunile atriilor								
Diametrul AS, cm	2,7-3,8	3,9-4,2	4,3-4,6	≥4,7	3,0-4,0	4,1-4,6	4,7-5,2	≥5,3
Diametrul AS/ASC, cm/m^2	1,5-2,3	2,4-2,6	2,7-2,9	≥3,0	1,5-2,3	2,4-2,6	2,7-2,9	≥3,0
Axa mică a AD, cm	2,9-4,5	4,6-4,9	5,0-5,4	≥5,5	2,9-4,5	4,6-4,9	5,0-5,4	≥5,5
Axa mică a AD/ASC, cm/m^2	1.7-2.5	2,6-2,8	2,9-3,1	≥3,2	1,7-2,5	2,6-2,8	2,9-3,1	≥3,2
Aria AS, cm^2	<20	20-30	30-40	≥41	<20	20-30	30-40	≥41
Volumul AS, mL	22-52	53-62	63-72	≥73	18-58	59-68	69-78	≥79
Volumul AS/ASC, mL/m^2	16-28	29-33	34-39	≥40	16-28	29-33	34-39	≥40
Stenoza aortică, clasificare în funcție de gravitate								
Viteza jetului aortic, m/s		2,6-2,9	3,0-4,0	>4,0		2,6-2,9	3,0-4,0	>4,0
Gradientul mediu, mmHg		<20	20-40	>40		<20	20-40	>40
Aria valvei, cm^2		>1,5	1,0-1,5	<1,0		>1,5	1,0-1,5	<1,0
Aria valvei indexată, cm^2/m^2		>0,85	0,60-0,85	<0,6		>0,85	0,60-0,85	<0,6
Raportul vitezei		>0,50	0,25-0,50	<0,25		>0,50	0,25-0,50	<0,25
Stenoza mitrală, clasificare în funcție de gravitate								
Aria valvei, cm^2		>1,5	1,0-1,5	<1,0		>1.5	1,0-1,5	<1,0
Gradientul mediu, mmHg		<5	5-10	>10		<5	5-10	>10
Presiunea arterei pulmonare, mmHg		<30	30-50	>50		<30	30-50	>50
Insuficiența aortică, indici de gravitate								
Lățimea venei contractate		<0,30	0,30-0,60	≥0,60		<0,30	0,30-0,60	≥0,60
Lățime jet/lățime TFVS		<25	25-64	≥65		<25	25-64	≥65
Jet AT/TFVS AT, %		<5	5-59	≥60		<5	5-59	≥60
Volum de regurgitație, mL/bătaie		<30	30-59	≥60		<30	30-59	≥60
Fracție de regurgitație, %		<30	30-49	≥50		<30	30-49	≥50
Suprafața efectivă a orificiului de regurgitație, cm^2		<0,10	0,10-0,29	≥0,30		<0,10	0,10-0,29	≥0,30
Insuficiența mitrală, indici de gravitate								
Lățimea venei contractate, cm		<0,30	0,30-0,69	≥0,70		<0,30	0,30-0,69	≥0,70
Volum de regurgitație, mL/bătaie		<30	30-59	≥60		<30	30-59	≥60
Fracție de regurgitație, %		<30	30-49	≥50		<30	30-49	≥50
Suprafața efectivă a orificiului de regurgitație, cm^2		<0,20	0,20-0,39	≥0,40		<0,20	0,20-0,39	≥0,40

Abrevieri: ASC, aria suprafeței corporale; AT, aria transversală; TFVS, tractul de flux ventricular stâng; TFVD, tractul de flux ventricular drept.
Sursă: valori adaptate după: American Society of Echocardiology, Guidelines and Standards. http://www.asecho.org/i4a/pages/index.cfm?pageid = 3317. Accesat în 23 februarie 2010.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 13

REZUMATUL VALORILOR UTILE ÎN FIZIOLOGIA PULMONARĂ

	SIMBOL	VALORI TIPICE: BĂRBAȚI, 40 DE ANI, 75 kg, 175 cm	VALORI TIPICE: FEMEI, 40 DE ANI, 60 kg, 160 cm
Mecanica pulmonară			
Complianța pulmonară			
Complianța dinamică la 20 de respirații pe minut	C dyn 20	0,25±0,05 L/cmH_2O	
Complianța plămânilor (statică)	C_P	0,2 L cmH_2O	
Complianța plămânilor și a toracelui	C (L + T)	0,1 L cmH_2O	
Presiunea de recul static la capacitatea pulmonară totală	P_{ST}CPT	25±5 cmH_2O	
Presiuni respiratorii statice maximale			
Presiunea expiratorie maximă	PRM (MEP)	>200 cmH_2O	>140 cmH_2O
Presiunea inspiratorie maximă	PIM (MIP)	>110 cmH_2O	>70 cmH_2O
Rezistența la fluxul de aer			
Conductanța specifică	Sgaw	>0,13 cmH_2O/s	
Rezistența căilor respiratorii	R_{aw}	<2,5 (cmH_2O/s)/L	
Rezistența pulmonară	RL (R_L)	<3,0 (cmH_2O/s)/L	
Spirometrie – curbe flux-volum			
Fluxul expirator maxim la 50% din capacitatea vitală expirată	V_{max} 50 (FEF 50%)	5,0 L/s	4,0 L/s
Fluxul expirator maxim la 75% din capacitatea vitală expirată	V_{max} 75 (FEF 75%)	2,1 L/s	2,0 L/s
Spirometrie – curbe volum-timp			
Capacitate vitală forțată	CVF (FVC)	5,0 L	3,4 L
Fluxul expirator maxim	MMEF (FEF 25-75)	4,1 L/s	3,2 L/s
Rata fluxului expirator maxim	MEFR (FEF 200-1200)	9,0 L/s	6,1 L/s
VEMS/CVF (FEV_1/FVC)	VEMS%	80%	78%
Volum expirator maxim într-o secundă	VEMS ($FEV_{1)}$	4,0 L	2,8 L
Volume pulmonare			
Capacitatea inspiratorie	CI (IC)	3,7 L	2,3 L
Capacitatea pulmonară totală	CPT (TLC)	6,9 L	4,9 L
Capacitatea reziduală funcțională	CRF (FRC)	3,3 L	2,6 L
Capacitatea vitală	CV (VC)	5,0 L	3,4 L
Volumul expirator de rezervă	VER (ERV)	1,4 L	1,1 L
Volumul rezidual	VR (RV)	1,9 L	1,5 L
Schimbul de gaze (la nivelul mării)			
Bicarbonatul arterial	HCO^-_3	24+2 meq/L	
Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon (o singură respirație)	DP_{CO}	37 mL CO/min/mmHg 27 mL CO/mmHg	
Excesul de baze	EB (BE)	0±2 meq/L	
Gradientul O_2 alveolar-arterial	P (A-a) AO_2	≤2,7 kPa ≤20 kPa (≤24 mmHg)	
pH-ul sângelui arterial	pH	7,40±0,02	
Presiunea arterială a CO_2	$PaCO_2$	5,3±0,3 kPa (40±2 mmHg)	
Presiunea arterială a O_2	PaO_2	12,7±0,7 kPa (95±5 mmHg)	
Saturația arterială a O_2	SaO_2	0,97±0,02 (97±2%)	
Spațiul mort fiziologic, raportul spațiu mort/volumul curent	V_M/V_C		
Efort		≤20 % V_T	
Repaus		≤35 % V_T	
Volumul spațiului mort	V_M ($V_{D)}$	2 ml/kg greutate corporală	

Sursă: A. H. Morris et al.: *Clinical Pulmonary Function Testing. A manual of Uniform Laboratory Procedures*, 2nd ed. Salt Lake City, Utah, Intermountain Thoracic Society, 1984.

TABELUL 14

TESTELE GASTROINTESTINALE

TEST	REZULTATE	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Teste de absorbție		
D-xiloză: 25 g xiloză administrată oral în soluție apoasă dimineața à jeun		
Urina, colectată în următoarele 5 ore	25% din doza ingerată	25% din doza ingerată
Ser, la 2 ore după administrare	2,0-3,5 mmol/L	30-52 mg/dL
Vitamina A: se ia o probă de sânge à jeun și se administrează oral 200 000 de unități de vitamina A uleioasă	În 3-5 ore, nivelul seric trebuie fie dublu față de nivelul à jeun	În 3-5 ore, nivelul seric trebuie să fie dublu față de nivelul à jeun
Testul la bentiromid (funcția pancreatică): se administrează per os 500 mg de bentiromid (chymex); se măsoară acidul *p*-aminobenzoic în:		
plasmă		>3,6 (± 1,1) µg/mL la 90 de minute
urină	> 50% recuperat în 6 ore	> 50% recuperat în 6 ore
Sucul gastric		
Volumul		
24 de ore	2-3 L	2-3 L
Noctum	600-700 mL	600-700 mL
Bazal, à jeun	30-70 mL/h	30-70 mL/h
Reacția		
pH	1,6-1,8	1,6-1,8
Aciditatea titrabilă a sucului gastric à jeun	4-9 µmol/s	15-35 meq/h
Debitul de acid		
Bazal		
Femei (medie ± 1 DS)	0,6 ± 0,5 µmol/s	2,0 ± 1,8 meq/h
Bărbați (medie ± 1 DS)	0,8 ± 0,6 µmol/s	3,0 ± 2,0 meq/h
Maximal (după administrare s.c. de fosfat acid de histamină, 0,004 mg/kgc și precedată de 50 mg prometazină sau după betazol, 1,7 mg/kgc, sau pentagastrin 6 µg/kgc)		
femei (medie ± 1 DS)	4,4 ± 1,4 µmol/s	16 ± 5 meq/h
bărbați (medie ± 1 DS)	6,4 ± 1,4 µmol/s	23 ± 5 meq/h
Raportul debit acid bazal/ debit acid maximal	≤ 0,6	≤ 0,6
Gastrina, serică	0-200 µg/L	0-200 pg/L
Testul la secretină (funcția pancreasului exocrin): 1 unitate/kg corp, *i.v.*		
Volumul (sucul pancreatic) în 80 de minute	> 2,0 mL/kg	> 2,0 mL/kg
Concentrația bicarbonatului	> 80 mmol/L	> 80 meq/L
Debitul bicarbonatului în 30 de minute	> 10 mmol	> 10 meq/L

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 15

LICHIDELE CORPORALE ȘI ALTE DATE GLOBALE

	VALORI DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**
Lichidele corporale		
Volumul total al lichidelor din organism	50% (în obezitate) -70%	
Intracelulare	30-40% din greutatea corporală	
Extracelulare	20-30% din greutatea corporală	
Sângele		
Volum total		
Bărbați	69 mL/kg de greutate corporală	
Femei	65 mL/kg de greutate corporală	
Volum plasmatic		
Bărbați	39 mL/kg de greutate corporală	
Femei	40 mL/kg de greutate corporală	
Volumul eritrocitar		
Bărbați	30 mL/kg de greutate corporală	1,15-1,21 L/m^2 de suprafață corporală
Femei	25 mL/kg de greutate corporală	0,95-1,00 L/m^2 de suprafață corporală
Indicele de masă corporală	18,5-24,9 kg/m^2	18,5-24,9 kg/m^2

TABELUL 16

UNITĂȚILE DE MĂSURĂ A RADIAȚIILOR

CANTITATE	MĂSURA	UNITĂȚI VECHI	UNITĂȚI SI	NUME SPECIAL PENTRU UNITĂȚI SI (ABREVIERE)	CONVERSIE
Activitate	Rata dezintegrării radioactive	curie (Ci)	Dezintegrări per secundă (dps)	Becquerel (Bq)	1 Ci = 3,7 x 10^{10} Bq 1 mCi = 37 MBq 1 Bq = 2,703 x 10^{-11} Ci
Expunere	Cantitatea de ionizații produse în aerul uscat de radiațiile X sau gamma, per unitate de masă	roentgen (R)	Coulomb per kilogram (C/kg)	niciunul	1 C/kg = 3876 R 1 R = 2,58 x 10^{-4} C/kg 1 mR = 258 pC/kg
Energia cinetică eliberată în aer per unitate de masă	Suma energiilor inițiale ale particulelor încărcate eliberate de radiația ionizantă în aer, per unitate de masă	rad	Joule per kilogram (J/kg)	gray (Gy)	1 Gy = 100 rad 1 rad = 0,01 Gy 1 mrad = 10 μGy
Doza absorbită	Energia depozitată per unitate de masă într-un mediu – în organ/țesut	rad	Joule per kilogram (J/kg)	gray (Gy)	1 Gy = 100 rad 1 rad = 0,01 Gy 1 mrad = 10 μGy
Doza echivalentă	Energia depozitată per unitate de masă într-un mediu – în organ/țesut, ponderată pentru a reflecta tipul (tipurile) de radiație	rem	Joule per kilogram (J/kg)	sievert (Sv)	1 Sv = 100 rem 1 rem = 0,01 Sv 1 mrem = 10 μSv
Doza efectivă	Energia depozitată per unitate de masă în referință individuală, dublu ponderată pentru a reflecta tipul (tipurile) de radiație și organul (organele) iradiat(e)	rem	Joule per kilogram (J/kg)	sievert (Sv)	1 Sv = 100 rem 1 rem = 0,01 Sv 1 mrem = 10 μSv

MULȚUMIRI

Dr. Danile J. Fink, Dr. Patrick M. Sluss, Dr. James L. Januzzi și Dr. Kent B. Lewandrowski pentru contribuțiile lor la acest capitol în edițiile precedente din Harrison's Principles of Internal Medicine. Mulțumiri și Dr. Anudha Palanisamy și Dr. Scott Fink pentru revizia atentă a tabelelor și sugestiile utile.

Scanned with OKEN Scanner

RECAPITULARE ȘI AUTOEVALUARE[a]

Charles Wiener ■ Cynthia D. Brown ■ Anna R. Hemnes

ÎNTREBĂRI

INDICAȚII: Alegeți **răspunsul cel mai potrivit** la fiecare întrebare.

1. Care din următoarele afirmații privind auscultația toracelui este ADEVĂRATĂ?

A. Absența zgomotelor respiratorii într-un hemitorace este aproape întotdeauna asociată cu un pneumotorax.
B. Un clinician abil trebuie să fie capabil să diferențieze crackmentele „umede" de cele „uscate".
C. „Astmul cardiac" se referă la wheezing asociat cu edem alveolar în insuficiența cardiacă congestivă.
D. Ronhusurile sunt manifestări de obstrucție ale căilor aeriene de dimensiuni medii.
E. Prezența egofoniei poate fi folosită pentru diferențierea fibrozei pulmonare de umplerea alveolară.

2. Un bărbat în vârstă de 72 de ani, cu istoric îndelungat de fumător, este consultat în clinică pentru dispnee de efort de 3 săptămâni. A avut tuse ușoară neproductivă și anorexie, dar neagă febra, frisoanele sau transpirațiile. La examinarea fizică, prezintă semne vitale și saturația oxigenului normale. Presiunea venoasă jugulară e normală și examenul cordului indică diminuarea zgomotelor cardiace, fără alte anomalii. Traheea este mediană și nu există limfadenopatie asociată. La examinarea pulmonară, pacientul prezintă matitate în câmpul pulmonar stâng inferior, freamăt tactil diminuat, fără transmiterea vocii. Examinarea plămânului drept e normală. După obținerea radiografiei toracice, managementul inițial adecvat în acest moment ar include una din următoarele măsuri:

A. Antibiotice intravenoase
B. Toracenteză
C. Bronhoscopie
D. Aspirație profundă
E. Terapie bronhodilatatoare

3. Un bărbat în vârstă de 62 de ani se prezintă la specialist, acuzând dispnee. Toate constatările următoare sunt concordante cu disfuncția ventriculară stângă, drept cauză a dispneei, cu EXCEPȚIA uneia:

3. (*Continuare*)

A. Senzație de constricție toracică
B. Dispnee nocturnă
C. Ortopnee
D. Puls paradoxal mai mare de 10 mmHg
E. Senzație de sete de aer

4. O femeie în vârstă de 32 de ani solicită evaluare pentru o tuse prezentă de 4 luni. Ea declară că tusea e prezentă zi și noapte. O trezește din somn și se agravează în primele ore ale dimineții. De asemenea, a observat că tusea se agravează la frig și după efort. Ea descrie tusea ca uscată și neasociată cu dispnee sau wheezing. Nu afirmă în antecedente istoric de infecție a tractului respirator superior care a precedat debutul tusei. Are istoric medical de embol pulmonar apărut postpartum, cu 6 ani în urmă. Singura medicație este norgestimat/etinil estradiol. Ea lucrează ca învățătoare. La evaluarea sistemelor, acuză mâncărimi oculare și secreție nazală intermitente, care se agravează primăvara și vara. Neagă picurare postnazală și arsuri gastrice. Examenul fizic este normal, cu excepția tusei când respiră cu gura deschisă. Radiografia toracică este, de asemenea, normală. Spirometria arată un volum expirator forțat în 1 s (VEMS) de 3 L (85% din prezis), capacitatea vitală forțată (CVF) de 3,75 L (88% din prezis) și raportul VEMS/CVF 80%. După administrarea unui bronhodilatator, VEMS crește la 3,3 L (modificare 10%). Ce ați recomanda mai departe în evaluarea și tratamentul acestei paciente?

A. Inițierea unui corticosteroid nazal
B. Inițierea unei inhibitor al pompei de protoni
C. Realizarea testului de provocare cu metacolină
D. Realizarea unei culturi nazofaringiene pentru *Bordetella pertussis*
E. Reasigurarea pacientei că nu există anomalii pulmonare și continuarea terapiei de susținere

5. Un bărbat în vârstă de 56 de ani se prezintă la medicul de familie acuzând tuse cu sânge. S-a simțit bolnav cu 4 zile în urmă, cu febră joasă și tuse. Tusea a fost inițial productivă, cu spută galben-verzuie, dar acum sputa este amestecată cu sânge roșu. El estimează că a produs

[a] Întrebările și răspunsurile au fost preluate din Wiener C et al. (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine Self-Assessment and Board Review*, 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.

Scanned with OKEN Scanner

6. (*Continuare*)
aproape 1-2 linguriţe (5-10 mL) de sânge în ultima zi. Fumează 1 pachet de ţigări zilnic, de 15 ani. Se ştie cu bronhopneumopatie obstructivă cronică moderată şi boală coronariană. Ia aspirină, metoprolol, lizinopil, tiotropiu şi albuterol la nevoie. Examinarea sa fizică descoperă temperatură de 37,8°C. La auscultaţie se percep wheezing expirator şi ronhusuri aspre bilateral. Radiografia toracică este normală. Care este cauza cea mai probabilă a hemoptiziei la acest individ?

A. Bronşită acută
B. Tuberculoză
C. Abces pulmonar
D. Cancer pulmonar
E. Medicaţia

6. Un bărbat în vârstă de 65 de ani, cunoscut cu carcinom scuamos aproape de bronhia lobară superioară dreaptă, este internat la terapie intensivă după expectorarea a mai mult de 100 mL de sânge roşu deschis. Se află în detresă respiratorie semnificativă, cu saturaţia oxigenului de 78% în aerul ambiant. Continuă să aibă tuse violentă, cu hemoptizie persistentă. Anterior, a avut un embol pulmonar şi este tratat cu warfarină. Ultimul INR a fost terapeutic, cu 2,5 zile în urmă. Toate măsurile următoare pot fi de ajutor în managementul imediat al acestui pacient, cu EXCEPŢIA:

A. Consult cu anestezistul pentru montarea unei sonde endotraheale cu lumen dublu.
B. Consult cu radiologul intervenţionist pentru embolizare.
C. Consult cu chirurgul toracic pentru intervenţie chirurgicală de urgenţă, dacă managementul conservator eşuează.
D. Corectarea coagulopatiei pacientului.
E. Poziţionarea pacientului în poziţie de decubit lateral stâng.

7. Un bărbat în vârstă de 48 de ani este evaluat pentru hipoxie de etiologie necunoscută. El a observat recent dispnee care se agravează la efort şi în ortostatism şi se ameliorează în poziţie culcată. La examinarea fizică, este vizibil dispneic la efort minim. Are saturaţia oxigenului în repaus 89% în aerul ambiant. Când se întinde la orizontală, saturaţia oxigenului creşte la 93%. Examinarea sa pulmonară nu indică wheezing sau raluri. Examinarea cardiacă este normală, fără sufluri. Radiografia toracică indică un posibil nodul pulmonar de 1 cm, în lobul inferior drept. Cu administrare de oxigen 100% şi în ortostatism, pacientul are saturaţia oxigenului de 90%. Care este cauza cea mai probabilă a hipoxiei pacientului?

A. Hipoxie circulatorie

7. (*Continuare*)
B. Hipoventilaţie
C. Şunt intracardiac dreapta-stânga
D. Şunt intrapulmonar dreapta-stânga
E. Nepotrivire ventilaţie-perfuzie

8. Un pacient este evaluat în departamentul de urgenţă pentru cianoză periferică. Toate următoarele afirmaţii reprezintă etiologii potenţiale, cu EXCEPŢIA:

A. Expunere la frig
B. Tromboză venoasă profundă
C. Methemoglobinemie
D. Boală vasculară periferică
E. Fenomenul Raynaud.

9. La ce volum pulmonar reculul exterior al peretelui toracic egalizează reculul interior al plămânului?

A. Volumul expirator de rezervă
B. Capacitatea reziduală funcţională
C. Volumul rezidual
D. Volumul curent
E. Capacitatea pulmonară totală

10. Un bărbat de 65 de ani este evaluat pentru dispnee progresivă la efort, apărută în cursul ultimelor 3 luni. Istoricul său medical este semnificativ pentru un episod de pancreatită necrozantă care a condus la insuficienţă multiplă de organe şi sindrom de detresă respiratorie acută. A necesitat ventilaţie mecanică timp de 6 săptămâni anterior recuperării. Are, de asemenea, istoric de fumător de 30 de pachete-ani, renunţând cu 15 ani în urmă. Nu se ştie cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. La examinarea fizică, este auscultat un wheezing inspirator şi expirator cu tonalitate joasă, mai pronunţat în zona toracică medie. La testarea funcţională pulmonară, volumul expirator forţat în 1 s este 2,5 L (78% din prezis), capacitatea vitală forţată este 4 L (94% prezis) şi raportul VEMS/CVF este 62,5%. Curba flux-volum este prezentată în **Figura 10.** Care este cauza cea mai probabilă a simptomelor pacientului?

A. Aspiraţie de corp străin
B. Bronhopneumopatie obstructivă cronică
C. Fibroză pulmonară idiopatică
D. Stenoză subglotică
E. Paralizia unilaterală a corzilor vocale

11. O femeie de 32 de ani se prezintă la departamentul de urgenţă în săptămâna 36 de sarcină, acuzând dispnee acută. A avut o sarcină necomplicată şi nu are alte probleme medicale. Nu ia medicamente, cu excepţia vitaminelor prenatale. La examinare, este dispneică. Semnele sale vitale sunt: TA 128/78 mmHg, frecvenţa

Scanned with OKEN Scanner

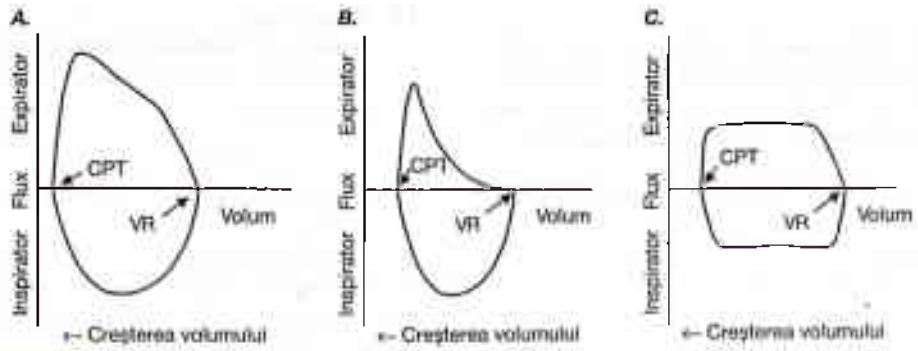


FIGURA 10

11. (*Continuare*)
cardiacă 126 bătăi/minut, frecvența respiratorie 28 respirații/minut, saturația oxigenului 96% în aerul ambiant. Este afebrilă. Examinările pulmonară și cardiacă sunt normale. Există urma depresiunii edemului pedal bilateral. Radiografia toracică realizată cu ecranare abdominală este normală, iar ECG demonstrează tahicardie sinusală. Se realizează gazometria arterială. pH-ul este 7,52, $PaCO_2$ este 26 mmHg, iar PaO_2 este 85 mmHg. Care este următorul pas în diagnosticul și managementul acestei paciente?

A. Inițierea terapiei cu amoxicilină pentru bronșită acută.
B. Realizarea unei angiograme CT pulmonare.
C. Realizarea unei ecocardiografii.
D. Reasigurarea pacientei că dispneea este normală în acest stadiu al sarcinii și nu se observă anomalii la investigații.
E. Tratament cu clonazepam pentru atacul de panică.

12. Potriviți fiecare din rezultatele testării funcționale pulmonare cu afecțiunea respiratorie pentru care reprezintă cea mai probabilă manifestare.

A. Capacitate pulmonară totală (CPT) crescută, capacitate vitală (CV) scăzută, raport VEMS/CVF scăzut
B. Capacitate pulmonară totală (CPT) scăzută, volum rezidual (VR) scăzut, raport VEMS/CVF crescut, presiune inspiratorie maximală (PIM) normală
C. CPT scăzută, VR crescut, raport VEMS/CVF normal, PIM scăzută
D. CPT normală, VR normal, raport VEMS/CVF normal, PIM normală
1. Miastenia gravis
2. Fibroză pulmonară idiopatică
3. Hipertensiune pulmonară familială
4. Bronhopneumopatie obstructivă cronică

13. O femeie în vârstă de 78 de ani este internată în unitatea de terapie intensivă medicală cu pneumonie

13. (*Continuare*)
multilobară. La prezentarea inițială la camera de urgențe, saturația inițială a oxigenului în aerul ambiant era 60% și a crescut doar la 82% cu mască facială fără reventilare. A avut detresă respiratorie pronunțată și a fost intubată în camera de urgențe. Până la internarea în unitatea de terapie intensivă, a fost sedată și paralizată. Ventilatorul este setat pe modul de control asistat cu o frecvență respiratorie de 24, volum curent de 6 mL/kg, FiO_2 de 1 și presiune teleexpiratorie pozitivă de 12 cmH_2O. Gazometria arterială este realizată în aceste condiții; rezultatele sunt pH 7,2, PCO_2 de 32 mmHg și PO_2 de 54 mmHg. Care este cauza hipoxemiei?

A. Doar hipoventilație
B. Hipoventilație și nepotrivirea ventilație-perfuzie
C. Șunt
D. Nepotrivirea ventilație-perfuzie

14. Un bărbat de 65 de ani este evaluat pentru dispnee progresivă la efort și tuse uscată, agravate în ultimele 6 luni. Nu a avut dispnee de repaus și neagă wheezingul. Nu a prezentat durere toracică. Are istoric de boală coronariană și fibrilație arterială și a suportat bypass coronarian cu 12 ani în urmă. Medicația sa include metoprolol, aspirină, warfarină și enalapril. A fumat anterior un pachet de țigări zilnic, timp de 40 de ani, renunțând cu 5 ani în urmă. Semnele sale vitale sunt: TA 122/68 mmHg, frecvența cardiacă 68 bătăi/min, frecvența respiratorie 18 respirații/min și saturația oxigenului 92% în aerul ambiant. Examinarea toracelui demonstrează raluri la ambele baze, prezente și la aproximativ o treime superior bilateral. Nu se ascultă wheezing. Are un ritm sporadic neregulat cu suflu holosistolic II/VI la apex. Presiunea venoasă jugulară nu este crescută. Nu sunt prezente edeme și hipocratism digital. Testele funcționale pulmonare indică volum expirator forțat în 1 secundă 65% din prezis, capacitate vitală forțată 67% din prezisă, raport

Scanned with OKEN Scanner

14. (*Continuare*)
VEMS/CVF 74%, capacitate pulmonară totală 68% din prezisă și capacitate de difuziune pentru monoxidul de carbon de 62% din prezisă. Care test este mai probabil să determine etiologia dispneei pacientului?

A. Bronhoscopie cu biopsie pulmonară transbronșică
B. Angiografie CT pulmonară
C. Ecocardiografie
D. CT cu rezoluție mare toracică
E. Testul de stres de medicină nucleară

15. O femeie în vârstă de 24 de ani este consultată pentru acuze de dispnee și wheezing. Ea raportează că simptomele se agravează când face efort în aer liber și când se află în jurul pisicilor. A avut rinită alergică primăvara și vara mulți ani și a suferit de eczemă în copilărie. La examinarea fizică, este observat wheezing expirator. Testele funcționale pulmonare demonstrează volum expirator forțat în 1 secundă (VEMS) de 2,67 L (79% din prezis), capacitate vitală forțată de 3,81 L (97% din prezis) și raport VEMS/CVF 70% (86% din valoarea prezisă). După administrarea de albuterol, VEMS crește la 3 L (12,4%). Care din următoarele afirmații privind procesul bolii pacientei este ADEVĂRATĂ?

A. Confirmarea diagnosticului va necesita test de provocare cu metacolină.
B. Mortalitatea din cauza acestei boli a crescut în ultimul deceniu.
C. Cel mai comun factor de risc la indivizii cu această afecțiune este predispoziția genetică.
D. Prevalența acestei boli nu s-a schimbat în ultimele câteva decenii.
E. Severitatea bolii nu variază semnificativ la un anumit pacient cu această boală.

16. O femeie în vârstă de 38 de ani este adusă la camera de urgențe pentru status astmaticus. Se deteriorează rapid și decedează din cauza bolii. Toate constatările histopatologice următoare sunt probabil observate la această persoană, cu EXCEPȚIA:

A. Infiltrația mucoasei căilor aeriene cu eozinofile și limfocite T activate
B. Infiltrația spațiilor alveolare cu eozinofile și neutrofile
C. Ocluzia lumenului căilor aeriene de dopuri mucoase
D. Îngroșarea și edemul peretelui căilor aeriene
E. Îngroșarea membranei bazale a căilor aeriene cu depunere subepitelială de colagen

17. O femeie în vârstă de 25 de ani este consultată pentru monitorizarea simptomelor de astm persistent în ciuda tratamentului cu fluticazonă inhalatorie 88 µg de două ori pe zi, în ultimele 3 luni. Potrivit ghidului Programului Național de Educație și Prevenire a Astmului, aprobat de Institutul Național de Sănătate, care din următoarele modificări ale terapiei poate fi luată în considerare?

A. Adăugarea unui antagonist de leucotriene
B. Adăugarea unui beta-agonist cu durată de acțiune lungă
C. Adăugarea unei doze mici de teofilină
D. Creșterea dozajului corticosteroidului inhalator
E. Oricare dintre cele de mai sus poate fi luată în considerare.

18. Care din următorii pacienți este diagnosticat adecvat cu astm?

A. O femeie în vârstă de 24 de ani tratată cu corticosteroizi inhalatori pentru tuse și wheezing persistente 6 săptămâni după o infecție respiratorie superioară virală
B. Un bărbat în vârstă de 26 de ani care tușește și ocazional are wheezing după efort la frig
C. O femeie în vârstă de 34 de ani evaluată pentru tuse cronică, cu raport VEMS/CVF de 68%, cu VEMS care crește de la 1,68 L (52% din prezis) la 1,98 L (61% din prezis) după albuterol (modificare a VEMS de 18%)
D. Un bărbat în vârstă de 44 de ani, tehnician, ce îngrijește șoareci într-un laborator de cercetare medicală, acuzând wheezing, dispnee și tuse, mai severe la sfârșitul săptămânii de lucru
E. Un bărbat în vârstă de 60 de ani, care a fumat două pachete de țigări pe zi, timp de 40 de ani, cu dispnee și tuse și hiperreactivitatea căilor aeriene ca răspuns la metacolină.

19. O femeie în vârstă de 40 de ani, cu astm persistent moderat, a fost sub control bun în ultimele 3 luni și în prezent folosește albuterol (MDI – dispozitiv inhalator cu doze fixe) pentru control simptomatic, o dată pe săptămână. Se trezește noaptea de două ori pe lună cu simptome de astm, dar continuă să facă efort regulat fără dificultăți. Altă medicație include fluticazonă inhalatorie 88 µg/puf de două ori pe zi și salmeterol 50 µg de două ori zilnic. VEMS-ul ei este în prezent 83% din cea mai bună valoare personală. Care acțiune este cea mai potrivită în acest moment?

A. Adăugarea montelukastului, 10 mg o dată pe zi, deoarece utilizarea actuală a albuterolului sugerează control slab al astmului.
B. Scăderea fluticazonei la 44 µg/puf de două ori pe zi.
C. Întreruperea fluticonazonei.
D. Întreruperea salmeterolului.
E. Nicio acțiune, deoarece utilizarea actuală a albuterolului sugerează control slab al astmului.

Scanned with OKEN Scanner

20. Luați în considerare terapia cu omalizumab pentru o pacientă cu astm persistent sever care necesită prednison oral 5-10 mg zilnic, în adiție la corticosteroizi inhalatori în doze mari, bronhodilatatoare cu durată de acțiune lungă și montelukast pentru controlul simptomelor. Care dintre următoarele măsuri este necesară anterior inițierii omalizumabului?

A. Întreruperea prednisonului oral
B. Demonstrarea creșterii nivelului imunoglobulinelor E peste 1000 UI/L
C. Normalizarea VEMS sau a debitului expirator de vârf
D. Prezența sensibilității la aeroalergenii perenni
E. Trecerea de la prednison oral la prednisolon intravenos

21. O femeie, în vârstă de 76 de ani, este evaluată pentru debutul acut al dispneii și tusei uscate, din urmă cu două zile. De asemenea, a avut febră (39,2 °C). Istoricul său medical include hipotiroidism și diabet zaharat. În prezent, ia metformin 1000 mg, de două ori pe zi. Doza de levotiroxină a fost crescută la 100 µg zilnic cu o lună în urmă și i s-a prescris nitrofurantoină 100 mg, de două ori pe zi, cu 3 zile în urmă, pentru o infecție de tract urinar. Semnele vitale indică TA de 115/82 mmHg, frecvența cardiacă de 96 bpm, frecvență respiratorie de 24 respirații/min, temperatură 38,5°C și saturația oxigenului 94% în aerul atmosferic. Există matitate la percuție și diminuarea zgomotelor respiratorii la baza pulmonară dreaptă. Ralurile sunt auscultate bilateral. Radiografia toracică arată revărsat pleural moderat pe dreapta și infiltrate pulmonare bilaterale neuniforme. Pacienta este internată în spital. Toracenteza realizată demonstrează revărsat exsudativ. Lichidul are leucocite 3500/mm^3 cu 60% polimorfonucleare, 30% eozinofile și 10% limfocite. Bronhoscopia arată diferențiere de 50% celule polimorfonucleare, 15% eozinofile și 35% macrofage alveolare. Care din următoarele variante ar fi cel mai important pas în tratamentul acestei paciente?

A. Așteptarea culturii lichidului pleural înainte de a recomanda un tratament
B. Scăderea dozei de levotiroxină
C. Întreruperea nitrofurantoinei
D. Creșterea dozei de levotiroxină
E. Inițierea corticoterapiei în doză mare (metilprednisolon 1 g zilnic)

22. Un bărbat, în vârstă de 75 de ani, este evaluat pentru revărsat pleural nou, pe partea stângă, și dispnee. A lucrat ca muncitor în izolații pe un vas peste 30 de ani și nu a purtat echipament protector respirator. Are istoric de fumător de 50 de pachete-an, cu BPOC cunoscută moderată (VEMS 55% din prezis) și istoric

22. (*Continuare*)
de infarct miocardic, cu 10 ani înainte. Medicația sa curentă include aspirină, atenolol, benazepril, tiotropiu și albuterol. Examinarea sa fizică este concordantă cu revărsat pe partea stângă, cu matitate la percuție și diminuarea zgomotelor respiratorii în peste jumătate de hemitorace. Pe radiografia toracică, se vede revărsat pleural moderat pe partea stângă, cu calcificări pleurale bilaterale și îngroșare pleurală apicală stângă. Nu se observă mase pulmonare. CT confirmă constatările de pe radiografie și, de asemenea, nu arată nicio masă lezională. Există atelectazie compresivă a lobului inferior stâng. Toracenteza demonstrează revărsat exsudativ, cu 65% limfocite, 25% celule mezoteliale și 10% neutrofile. Citologia nu demonstrează nicio neoplazie. Care dintre următoarele afirmații privind cauza cea mai probabilă a revărsatului pacientului este ADEVĂRATĂ?

A. Fumatul țigărilor crește probabilitatea de a dezvolta această afecțiune.
B. Decesul în această boală este de obicei legat de boala metastatică difuză.
C. Expunerea la agentul cauzal poate fi mică, de 1-2 ani, iar latența de exprimare a bolii poate fi de până la 40 de ani.
D. Citologia repetată a lichidului pleural va conduce, cel mai probabil, la un diagnostic definitiv.
E. Terapia cu o combinație de rezecție chirurgicală și chimioterapie adjuvantă crește semnificativ supraviețuirea pe termen lung.

23. Silicoza cronică este corelată cu risc crescut al căreia dintre următoarele afecțiuni?

A. Infecție cu *Aspergillus* invaziv
B. Infecție cu *Mycobacterium tuberculosis*
C. Cancer pulmonar
D. Artrită reumatoidă
E. Toate cele de mai sus

24. Următoarele boli pulmonare ocupaționale sunt corect potrivite cu expunerea lor, cu EXCEPȚIA:

A. Berilioză – electronice de înaltă tehnologie
B. Bisinoză – dărăcirea bumbacului
C. Plămânul fermierului – făn mucegăit
D. Fibroza masivă progresivă – muncitorii pe șantiere navale
E. Febra fumului metalic – sudură

25. Un bărbat, în vârstă de 45 de ani, este evaluat clinic pentru astm. Simptomele sale au debutat cu 2 ani în urmă și sunt caracterizate de tuse episodică și wheezing care răspunde inițial la bronhodilatatoare inhalatorii și corticosteroizi inhalatori, dar acum necesită micșorarea

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

25. (*Continuare*)
aproape constantă a dozei de prednison. Observă că simptomele sunt mai grave în timpul weekendurilor, dar nu poate identifica factori declanșatori specifici. Medicația sa este albuterol MDI, fluticazonă MDI și prednison 10 mg *p.o.* zilnic. Pacientul nu are vicii și lucrează ca muncitor textil. Examinarea fizică este importantă pentru wheezing expirator polifonic difuz ușor, fără alte anomalii. Care dintre următoarele variante este pasul următor cel mai potrivit?

A. Testul fiziologic de efort
B. Măsurarea VEMS, înainte și după muncă
C. Testul de provocare cu metacolină
D. Testarea cutanată pentru alergii
E. Cultura sputei pentru *Aspergillus fumigatus*

26. Un bărbat de 53 de ani este consultat la camera de urgențe cu febră cu debut brusc, frisoane, stare generală alterată și dispnee, fără wheezing. Nu are istoric medical semnificativ și este fermier. De reținut, a lucrat în ziua anterioară la strângerea fânului. Radiografia PA și laterală indică infiltrate bilaterale ale lobilor superiori. Care microorganism este cel mai probabil responsabil pentru această prezentare?

A. *Nocardia asteroides*
B. *Histoplasma capsulatum*
C. *Cryptococcus neoformans*
D. *Actinomyces*
E. *Aspergillus fumigatus*

27. Următoarele afecțiuni sunt asociate cu risc crescut de *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină drept cauză a pneumoniei asociate asistenței medicale, cu EXCEPȚIA:

A. Terapie antibiotică în ultimele 3 luni
B. Dializă cronică
C. Îngrijirea rănilor la domiciliu
D. Spitalizare mai mult de 2 zile în ultimele 3 luni
E. Rezidența la azil

28. Care din următoarele afirmații privind diagnosticul de pneumonie comunitară este ADEVĂRATĂ?

A. Terapia specifică direcționată pe organismul cauzal este mai eficientă decât terapia empirică la pacienții spitalizați care nu se află la terapie intensivă.
B. 5-15% din pacienții spitalizați cu pneumonie comunitară vor avea hemoculturi pozitive.
C. La pacienții cu bacteriemie cauzată de *Streptococcus pneumoniae*, culturile sputei sunt pozitive în peste 80% din cazuri.
D. Testele de reacție de polimerizare în lanț pentru a identifica *Legionella pneumophila* și *Mycoplasma pneumoniae* sunt larg disponibile și trebuie folosite pentru diagnosticul pacienților spitalizați cu pneumonie comunitară.
E. Etiologia pneumoniei comunitare este identificată în mod tipic în aproximativ 70% din cazuri.

28. (*Continuare*)

29. Un bărbat de 55 de ani se prezintă la medicul său de familie cu un istoric de două zile de tuse și febră. Tusea este productivă, cu spută groasă, verde închis. Istoricul său medical este semnificativ pentru hipercolesterolemie tratată cu rosuvastatin. Nu fumează și este în general destul de sănătos, făcând exerciții fizice de mai multe ori pe săptămână. Nu a avut contacți bolnavi și nu-și amintește când a luat antibiotic ultima oară. La prezentare, semnele sale vitale sunt: temperatură 38°C, TA 132/78 mmHg, frecvența cardiacă 87 bătăi/min, frecvența respiratorie 20 respirații/min și saturația oxigenului 95% în aerul ambiant. Ralurile sunt prezente la baza pulmonară dreaptă, cu egofonie. Radiografia toracică demonstrează condensare segmentară a lobului inferior drept cu bronhogramă aeriană. Care este cea mai potrivită abordare pentru îngrijirea acestui pacient?

A. Obținerea unei culturi din spută și așteptarea rezultatelor înainte de inițierea tratamentului.
B. Realizarea CT toracice pentru excluderea pneumoniei postobstructive.
C. Trimiterea la departamentul de urgențe pentru internare și tratament cu antibiotice *i.v.*
D. Tratament cu doxiciclină 100 mg de două ori pe zi.
E. Tratament cu moxifloxacină 400 mg zilnic.

30. O femeie de 65 de ani este internată la terapie intensivă pentru managementul șocului septic asociat cu cateter de hemodializă infectat. A fost inițial intubată în prima zi de spitalizare pentru sindrom de detresă respiratorie acută. Starea s-a ameliorat lent, astfel că la FiO_2 0,40 pacienta era decuplată de ventilator, și nu a mai fost febrilă și nu a mai necesitat vasopresoare. În ziua a șaptea de spitalizare, dezvoltă din nou febră 39,4°C, cu spută groasă, galben-verde, prin sonda endotraheală. Suspectați că pacienta are pneumonie asociată ventilației mecanice. Care este cel mai bun mod de a stabili un diagnostic definitiv la această pacientă?

A. Aspirat endotraheal ce dovedește un organism nou, tipic pneumoniei asociate ventilației mecanice.
B. Prezența unui nou infiltrat pe radiografia toracică.
C. Culturile cantitative din aspiratul endotraheal au mai mult de 106 organisme tipice pneumoniei asociate ventilației mecanice.
D. Cultura cantitativă dintr-o probă de brosaj protejată are mai mult de 103 organisme tipice pneumoniei asociate ventilației mecanice.

29. (*Continuare*)
E. Nu există un singur set de criterii care să fie diagnostic de încredere pentru pneumonie la un pacient ventilat.

31. Care dintre următoarele asocieri combină corect scenariul clinic și patogenii pneumoniei comunitare (PC)?

A. Pneumonie de aspirație: *Streptococcus pyogenes*
B. Abuzul de alcool: patogeni atipici și *Staphylococcus aureus*
C. Igienă dentară precară: *Chlamydia pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*
D. Boală pulmonară structurală: *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*
E. Călătorie în sud-vestul Statelor Unite: *Aspergillus* spp.

32. Toți factorii următori influențează probabilitatea transmiterii tuberculozei active, cu EXCEPȚIA:

A. Durata contactului cu o persoană infectată
B. Mediul în care are loc contactul
C. Prezența tuberculozei extrapulmonare
D. Prezența tuberculozei laringiene
E. Probabilitatea contactului cu o persoană contagioasă

33. Care din următorii indivizi cu istoric cunoscut de infecție tuberculoasă latentă anterioară (fără terapie) are probabilitatea *cea mai mică* de a dezvolta tuberculoză de reactivare?

A. O femeie în vârstă de 28 de ani, cu anorexie nervoasă, indice de masă corporală de 16 kg/m^2 și albumină serică de 2,3 g/dL
B. Un bărbat în vârstă de 36 de ani, consumator de droguri intravenoase, fără HIV, dar fără locuință
C. Un bărbat în vârstă de 42 de ani, HIV-pozitiv, cu un număr de CD3 de 350/μL, cu terapie antiretrovirală foarte activă
D. Un bărbat în vârstă de 52 de ani, care lucrează ca miner la cărbune
E. Un bărbat în vârstă de 83 de ani, care a fost infectat în timpul unei staționări în Coreea în 1958.

34. Un bărbat nigerian în vârstă de 42 de ani vine la departamentul de urgențe din cauza febrei, fatigabilității, scăderii în greutate și a tusei de 3 săptămâni. El acuză febră și o pierdere în greutate de 4,5 kg. Descrie spută de culoare galbenă, rareori cu striuri sangvinolente. A emigrat în Statele Unite cu un an în urmă și este străin fără documente. Nu a fost niciodată tratat pentru tuberculoză, nu a efectuat niciodată intradermoreacție la derivat proteic purificat (PPD) tuberculinic și nu a primit rapelul vaccinului BCG. Neagă factori de risc HIV. Este însurat și nu raportează contacți bolnavi. La examinarea fizică, apare bolnav cronic, cu topire

34. (*Continuare*)
musculară temporală. Indicele de masă corporală este 21 kg/m^2. Semnele vitale sunt TA de 122/68 mmHg, frecvența cardiacă de 89 bătăi/min, frecvența respiratorie de 22 respirații/min, SaO_2 de 95% în aerul ambiant și temperatură de 37,9°C. Există zgomote respiratorii amforice posterior în câmpul pulmonar superior drept, cu crachete rare, diseminate la acest nivel. Nu există hipocratism digital. Examinarea este altfel fără modificări remarcabile. Radiografia sa toracică este prezentată în **Figura 34**. Coloratia pentru bacili acido-rezistenți este negativă. Care este cea mai potrivită abordare privind îngrijirea acestui pacient?

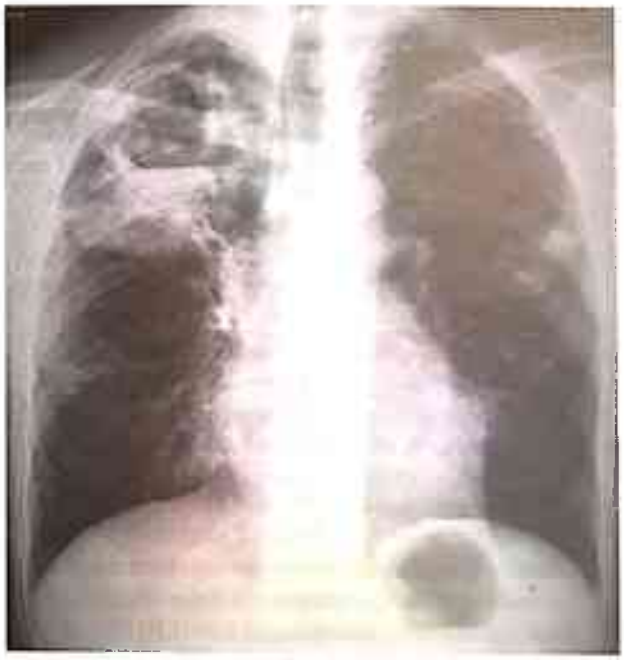


FIGURA 34

A. Internarea pacientului în condiții de izolare aeriană până când trei spute expectorate arată dovada lipsei bacililor acido-rezistenți.
B. Internarea pacientului fără izolare, el fiind improbabil contagios cu un frotiu negativ pentru bacili acido-rezistenți.
C. Biopsia leziunii și consult oncologic.
D. Efectuarea unui test PPD pe antebraț și chemare la evaluare peste 3 zile.
E. Începerea unei cure de tratament antibiotic de 6 săptămâni pentru abces bacterian anaerob.

35. Un bărbat în vârstă de 50 de ani este internat în spital pentru tuberculoză activă pulmonară cu frotiu de spută pozitiv pentru bacili acido-rezistenți. Este HIV pozitiv, cu numărul CD4 de 85/μL și nu primește terapie antiretrovirală foarte activă. Pe lângă boala

Scanned with OKEN Scanner

36. *(Continuare)*
pulmonară, este descoperit cu TB și în corpul vertebral L4. Care este cea mai potrivită terapie inițială?

A. Izoniazidă, rifampicină, etambutol și pirazinamidă
B. Izoniazidă, rifampicină, etambutol și pirazinamidă; inițierea terapiei antiretrovirale
C. Izoniazidă, rifampicină, etambutol, pirazinamidă și streptomicină
D. Izoniazidă, rifampicină și etambutol
E. Amânarea terapiei până când este disponibilă antibiograma

36. Toți indivizii următori care au efectuat IDR la PPD de tuberculină trebuie tratați pentru tuberculoză latentă, cu EXCEPȚIA:

A. Un utilizator de droguri injectabile în vârstă de 23 de ani, HIV negativ, are IDR la PPD de 12 mm.
B. Un învățător de 38 de ani are IDR la PPD de 7 mm și nicio expunere cunoscută la tuberculoză activă. Nu a fost testat niciodată cu PPD anterior.
C. Un individ în vârstă de 43 de ani, din Corpul Păcii, care lucrează în Africa subsahariană, are IDR la PPD de 10 mm.
D. Un bărbat în vârstă de 55 de ani, HIV pozitiv, are IDR la PPD negativă. Partenerul său a fost recent diagnosticat cu tuberculoză cavitară.
E. Un bărbat în vârstă de 72 de ani, care primește chimioterapie pentru limfom non-Hodgkin, are IDR la PPD de 16 mm.

37. Toate afirmațiile următoare privind testul de eliberare a interferonului gamma pentru diagnosticul tuberculozei latente sunt adevărate, cu EXCEPȚIA:

A. Nu există fenomen de stimulare *(booster)*.
B. Este mai specific decât testul cutanat la tuberculină.
C. Are o sensibilitate mai mare decât testul cutanat la tuberculină în zone cu povară mare a HIV.
D. Are mai puțină reactivitate încrucișată cu BCG și micobacteriile netuberculoase decât testul cutanat la tuberculină.
E. Poate fi utilizat pentru screeningul tuberculozei latente la adulții care lucrează în zonele cu prevalență mică din SUA.

38. Toate afirmațiile următoare privind vaccinarea BCG sunt adevărate, cu EXCEPȚIA:

A. Diseminarea BCG poate apărea la pacienții cu imunosupresie severă.
B. Vaccinarea BCG este recomandată la naștere în țările cu prevalență crescută a TB.
C. Vaccinarea BCG poate cauza un rezulat fals pozitiv al testului cutanat la tuberculină.

38. *(Continuare)*
D. Vaccinul BCG oferă protecție față de meningită și boală miliară la nou-născuți și copii.
E. Vaccinul BCG oferă protecție față de TB la pacienții infectați cu HIV.

39. O femeie în vârstă de 32 de ani prezintă o afecțiune a căilor respiratorii superioare care a debutat cu rinoree și congestie nazală. Ea acuză, de asemenea, durere în gât, dar nu are febră. Boala sa durează de aproximativ 5 zile și se vindecă. Chiar înainte de boala sa, copilul de 4-5 ani, care merge la grădiniță, a prezentat o afecțiune similară. Toate afirmațiile următoare privind agentul etiologic cel mai frecvent care determină această boală sunt adevărate, CU EXCEPȚIA:

A. După boala primară într-o locuință, va apărea un caz secundar de boală în 25-70% din cazuri.
B. Vârful sezonier al infecției este toamna devreme și primăvara în climatele temperate.
C. Virusul poate fi izolat de pe suprafețele de plastic în până la 3 ore de la expunere.
D. Virusul crește cel mai bine la temperatura de 37°C, temperatura din pasajele nazale.
E. Virusul este un virus ARN monocatenar al familiei Picornaviridae.

40. Toate virusurile respiratorii de mai jos sunt o cauză a sindromului de răceală obișnuită la copii sau adulți, cu EXCEPȚIA:

A. Adenovirusuri
B. Coronavirusuri
C. Enterovirusuri
D. Virusurile sincițiale respiratorii umane
E. Rinovirusuri

41. Toate virusurile de mai jos sunt corect potrivite cu manifestarea lor clinică primară, cu EXCEPȚIA:

A. Adenovirus – Gingivostomatită
B. Coronavirus – Sindrom respirator acut sever
C. Virusul sincițial respirator uman – Bronșiolită la nou-născuți și copiii mici
D. Virus paragripal – Crup
E. Rinovirus – Răceală obișnuită

42. Un copil în vârstă de 9 luni este internat în spital cu boală respiratorie febrilă, cu wheezing și tuse. La internare, este tahipneic și tahicardic, cu saturația oxigenului de 75% în aerul atmosferic. Testele diagnostice virale rapide confirmă prezența virusului sincițial respirator. Toate tratamentele următoare trebuie utilizate ca parte a planului terapeutic pentru acest copil, cu EXCEPȚIA:

Scanned with OKEN Scanner

42. (*Continuare*)
A. Ribavirină aerosoli
B. Hidratare
C. Imunoglobuline cu titruri crescute de anticorpi împotriva virusului sincițial respirator uman
D. Albuterol nebulizat
E. Oxigenoterapie pentru menținerea saturației oxigenului mai mare de 90%

43. În martie 2009, tulpina H1N1 a virusului gripal A a apărut în Mexic și s-a răspândit rapid la nivel mondial în următoarele câteva luni. În final, peste 18 000 de persoane au murit din cauza pandemiei. Acest virus are componente genetice de la virusuri gripale porcine, un virus aviar și un virus gripal uman. Procesul genetic prin care această tulpină pandemică de gripă A a apărut este un exemplu de:

A. Deviere *(drift)* antigenică
B. Mutație (*shift*) antigenică
C. Reasortare genetică
D. Mutație punctuală
E. B și C

44. O femeie în vârstă de 65 de ani este internată în spital în ianuarie, cu un istoric de două zile de febră, mialgii, cefalee și tuse. Are istoric de boală renală în stadiu terminal, diabet zaharat și hipertensiune. Medicația sa include darbepoetin, selamaver, calcitriol, lizinopril, aspirină, amlodipină și insulină. Efectuează hemodializă de trei ori pe săptămână. La internare, TA este de 138/65 mmHg, frecvența cardiacă de 122 bătăi/min, temperatura 39,4°C, frecvența respiratorie 24 respirații/min și saturația oxigenului 85%, în aerul atmosferic. La examinarea fizică, sunt auscultate raluri difuze, iar radiografia toracică confirmă prezența infiltratelor pulmonare bilaterale ce indică pneumonia. Se cunoaște că cea mai frecventă cauză a gripei sezoniere în această zonă este o tulpină H3N2 de virus gripal A. Următoarele trebuie incluse în managementul inițial al pacientei, cu EXCEPȚIA:

A. Amantadină
B. Evaluarea necesității contacților apropiați din locuință de a primi chimioprofilaxie dacă rezultatul tamponului nazal este pozitiv pentru gripă
C. Precauții privind picăturile aeriene infectante
D. Tampon nazal pentru gripă
E. Oxigenoterapie

45. La care dintre următorii indivizi vaccinul gripal intranazal a fost determinat a fi sigur și eficient?

A. Un copil în vârstă de 3 ani care a fost spitalizat pentru wheezing asociat cu infecția cu virus sincițial respirator la vârsta de 9 luni

45. (*Continuare*)
B. O femeie în vârstă de 32 de ani aflată în săptămâna 32 de sarcină
C. O femeie în vârstă de 42 de ani, asistentă medicală, care a avut o expunere cunoscută la un pacient cu N1H1 pandemic care primește în prezent chimioprofilaxie cu oseltamivir. Nu are contact cu pacienți transplantați, oncologici sau HIV-pozitivi.
D. Un hematolog în vârstă de 48 de ani a cărui specialitate primară este transplantul medular
E. Un bărbat în vârstă de 69 de ani cu hipertensiune

46. O femeie în vârstă de 17 ani, cu istoric medical de astm intermitent ușor, se prezintă în clinică în februarie, după mai multe zile de tuse, febră, indispoziție și mialgii. Ea observă că simptomele au început cu 3 zile mai devreme, cu cefalee și oboseală și că mai mulți colegi și profesori de la liceu au fost diagnosticați recent cu „gripă". Ea nu a primit vaccin gripal în acest an. Care dintre următoarele planuri de tratament este cea mai bună opțiune pentru această pacientă?

A. Aspirină și inhibitor de tuse cu codeină
B. Oseltamivir, 75 mg *p.o.* de două ori pe zi, 5 zile
C. Rimantadină, 100 mg *p.o.* de două ori pe zi, timp de o săptămână
D. Terapie simptomatică, cu medicamente fără prescripție medicală (OTC)
E. Zanamivir, 10 mg inhalator de două ori pe zi, 5 zile

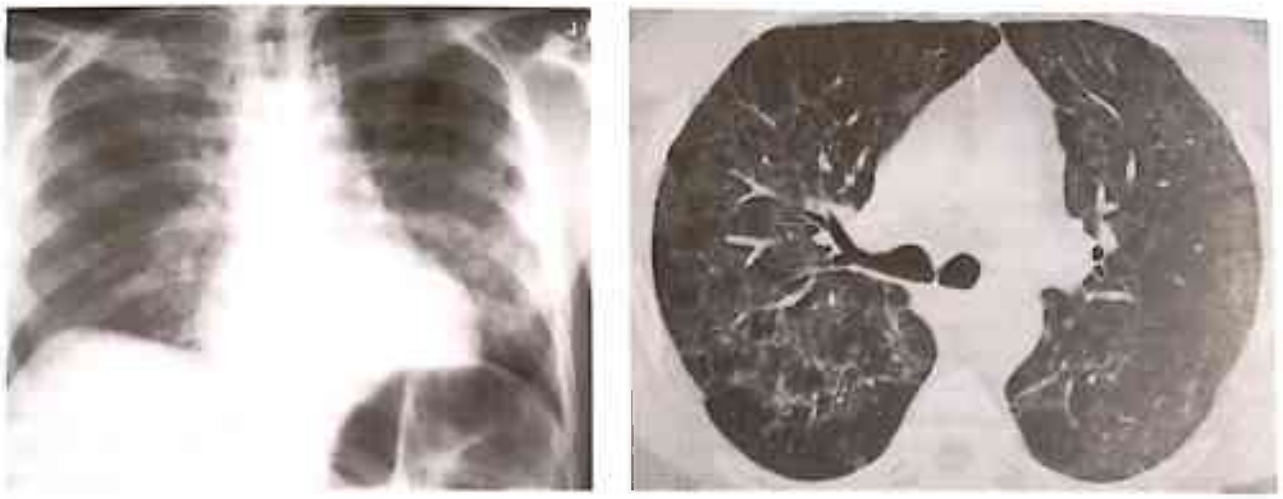
47. O femeie în vârstă de 35 de ani, cu artrită reumatoidă de mult timp, a fost tratată cu infliximab în ultimele 6 luni, cu ameliorarea afecțiunii articulare. Are un istoric de IDR la PPD pozitivă și face profilaxie cu izoniazidă. În ultima săptămână, ea raportează agravarea dispneei la efort, cu febră joasă și tuse neproductivă. La examinare, semnele sale vitale sunt: TA normală, temperatură 38°C, frecvență cardiacă 105 bătăi/min, frecvență respiratorie 22 respirații/min și SaO_2 91%, în aerul atmosferic. Plămânii săi sunt curați. După câțiva pași, devine dispneică, iar SaO_2 scade la 80%. CT toracică este ilustrată în **Figura 47**. Care din următoarele diagnostice este cel mai probabil?

A. Pneumonie cu *Aspergillus fumigatus*
B. Pneumonie cu *Nocardia asteroides*
C. Pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci*
D. Noduli reumatoizi
E. Bacteriemie stafilococică și emboluri septice pulmonare.

48. Care dintre următorii pacienți trebuie să primească profilaxie împotriva pneumoniei cu *Pneumocystis jiroveci?*

A. O femeie în vârstă de 19 ani, cu leucemie mieloidă acută, cu inițierea chimioterapiei de inducție

Scanned with OKEN Scanner



A B

FIGURA 47

48. (*Continuare*)

B. Un bărbat în vârstă de 24 ani, cu HIV, care a început terapia antiretrovitală foarte activă (HAART) cu 9 luni în urmă, când numărul CD4 a fost 100/μL, și în ultimele 4 luni are un număr de CD4 de 500/μL

C. Un bărbat în vârstă de 36 ani, nou diagnosticat cu HIV și număr de CD4 300/μL

D. O femeie în vârstă de 42 ani, cu artrită reumatoidă, care se recuperează dintr-un episod de pneumonie cu *Pneumocystis*, în timp ce ia infliximab, căreia i se inițiază acum terapia cu abatacept

E. Un bărbat în vârstă de 56 ani, cu BPOC, care primește prednison pentru o exacerbare.

49. O femeie în vârstă de 45 ani, cu infecție HIV cunoscută și neaderență medicală la terapie, este internată în spital după 2-3 săptămâni de dispnee progresivă la efort și stare generală alterată. Radiografia toracică prezintă infiltrate alveolare bilaterale, iar sputa indusă este pozitivă pentru *Pneumocystis jiroveci*. Care din următoarele afecțiuni clinice constituie o indicație pentru administrarea glucocorticosteroizilor adjuvanți?

A. Sindromul de detresă respiratorie acută
B. Numărul limfocitelor CD4+ <100/μL
C. Lipsa ameliorării clinice după 5 zile de terapie
D. Pneumotorax
E. PaO_2 <70 mmHg în aerul atmosferic

50. Care din următoarele este cea mai frecventă cauză a bronșiectaziei difuze la nivel mondial?

A. Fibroza chistică
B. Deficiența de imunoglobuline
C. Infecția cu *Mycobacterium avium-intracellulare*
D. Infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*
E. Artrita reumatoidă

51. O femeie în vârstă de 54 de ani prezintă tuse cronică, agravată în ultimele 6-12 luni. Ea afirmă că tusea este prezentă zi și noapte și e productivă, cu spută verde, groasă. Estimează că produce până la 100 mL de spută pe tot parcursul zilei. Ralurile bilaterale aspre sunt auscultate în zonele pulmonare inferioare. Testele funcționale pulmonare demonstrează VEMS de 1,68 L (53% din prezis), CVF de 3 L (75% din prezis) și raport VEMS/CVF de 56%. Pe radiografia toracică nu se remarcă nimic patologic. Ce recomandați drept următorul pas în evaluarea acestei paciente?

A. Bronhoscopie cu lavaj bronhoalveolar
B. CT toracică cu contrast intravenos
C. CT toracică cu rezoluție înaltă
D. Nivelurile imunoglobulinei serice
E. Tratament cu bronhodilatator cu durată lungă de acțiune și corticosteroid inhalator

52. Un bărbat în vârstă de 48 de ani este internat în spital cu febră și tuse. El suferă de alcoolism și nu are locuință. De obicei, nu beneficiază de niciun serviciu de sănătate. Afirmă că se simte rău de 8 săptămâni. Prezintă oboseală și stare generală proastă. Afirmă că a slăbit în această perioadă, hainele îi sunt largi, dar nu poate cuantifica greutatea pierdută. S-a simțit febril uneori. În timpul acestei perioade, a avut tuse progresivă, cu producție de spută urât mirositoare. Expectorează cel puțin 3 linguri de spută închisă zilnic, uneori cu striuri sangvine. Nu ia medicamente, dar consumă aproximativ 1 L de vodcă zilnic. De asemenea, fumează un pachet de țigări pe zi. La examinarea fizică, pacientul este dezorientat și pare bolnav cronic. Semnele sale vitale sunt: frecvență cardiacă 98 bătăi/min, TA 110/73 mmHg, frecvență respiratorie 20 respirații/min, temperatură

Scanned with OKEN Scanner

52. (*Continuare*)
38,2°C și saturația oxigenului 94%, în aerul atmosferic. Prezintă dovadă de topire musculară temporală, cu dentiție deficitară. Halena este prezentă. Zgomote respiratorii amforice sunt auscultate posterior, în câmpul pulmonar inferior drept. Radiografia toracică prezintă leziune cavitară pulmonară de 4 cm în lobul inferior drept. Pacientul este internat în salon cu izolare respiratorie. Sunt solicitate culturi din spută pentru bacterii, micobacterii și fungi. Care este cea mai bună alegere inițială pentru terapia acestui pacient?

A. Ampicilină-sulbactam 3 g *i.v.* la fiecare 6 ore
B. Izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol oral
C. Metronidazol 500 mg oral, de patru ori pe zi
D. Drenaj percutanat al cavității
E. Piperacilină-tazobactam 2,25 g *i.v.* la fiecare 4 ore, în combinație cu tobramicină 5 mg/kg *i.v.* zilnic

53. Un bărbat în vârstă de 35 de ani este consultat în clinică pentru evaluarea infertilității. Nu a avut niciodată copii și, după 2 ani de contacte sexuale neprotejate, soția sa nu a rămas însărcinată. Analiza spermei indică număr normal de spermatozoizi, dar imobili. Istoricul medical este notabil pentru infecții sino-pulmonare recurente, iar pacientului i s-a spus recent că are bronșiectazie. Care dintre următoarele aspecte este probabil prezent pe radiografia toracică?

A. Limfadenopatie hilară bilaterală
B. Infiltrate în lobul superior bilateral
C. Aspect normal
D. Situs inversus
E. „Cord în carafă"

54. O femeie în vârstă de 28 de ani este evaluată pentru infecții pulmonare și sinusale recurente. Ea își amintește că a avut episoade cel puțin anuale de bronșită, începând din adolescență. Afirmă că, în ultimii 5 ani, a luat antibiotice de cel puțin 3 ori pe an pentru infecții respiratorii sau sinusale. De asemenea, pacienta raportează că are dificultăți în a lua în greutate și că întotdeauna a fost mai scundă în comparație cu colegele ei. La examinarea fizică, pacienta are indice de masă corporală de 18,5 kg/m^2. Saturația oxigenului este de 94%, în aerul atmosferic, în repaus. Sunt prezenți polipi nazali. Ronhusuri aspre și raluri sunt auscultate în zona pulmonară superioară bilateral. Este observat hipocratism digital ușor. Radiografia toracică arată bronșiectazii în lobul superior bilateral, cu arii de dopuri mucoase. Sunteți preocupați de posibilitatea fibrozei chistice (FC) nediagnosticate. Care dintre următoarele teste v-ar oferi cel mai puternic argument pentru diagnosticul de FC la această persoană?

54. (*Continuare*)
A. Analiza ADN demonstrează o copie a alelei F508 delta
B. Diferență de potențial nazală de bază scăzută
C. Prezența *Pseudomonas aeruginosa* la culturi repetate din spută
D. Valorile clorurilor din sudoare peste 35 meq/L
E. Valorile clorurilor din sudoare peste 70 meq/L

55. Un bărbat în vârstă de 22 de ani, cu fibroză chistică, este consultat într-un examen de rutină de monitorizare. În prezent, este tratat cu ADNază umană recombinată și albuterol prin nebulizare, de două ori pe zi. Tehnicile primare de eliminare a sputei sunt exerciții aerobice de cinci ori pe săptămână și drenajul autogen. Se simte bine în general, iar examinarea sa este normală. Testele funcționale pulmonare demonstrează VEMS de 4,48 L (97% din prezis), CVF de 5,7 L (103% din prezis) și raport VEMS/CVF de 79%. O cultură din spută de rutină crește *Pseudomonas aeruginosa*. Singurul organism izolat pe culturile anterioare a fost *Staphilococcus aureus*. Ce recomandări îi faceți acestui pacient?

A. Oscilația peretelui toracic cu frecvență înaltă
B. Soluție salină hipertonă (7%) prin nebulizare, de două ori pe zi
C. Tobramicină inhalatorie 300 mg, de două ori pe zi, o dată la două luni
D. Cefepim și tobramicină *i.v.*, 14 zile
E. Control la 3 luni, cu repetarea culturilor din spută și tratament doar dacă persistă *P. aeruginosa*

56. Care dintre următoarele microorganisme este improbabil a fi găsit în sputa unui pacient cu fibroză chistică?

A. *Haemophilus influenzae*
B. *Acinetobacter baumannii*
C. *Burkholderia cepacia*
D. *Aspergillus fumigatus*
E. *Staphylococcus aureus*

57. Următorii sunt factori de risc pentru boala pulmonară obstructivă cronică, cu EXCEPȚIA:

A. Hiperreactivitatea căilor aeriene
B. Expunerea la praf de cărbune
C. Expunerea pasivă la fumat
D. Infecțiile respiratorii recurente
E. Folosirea combustibililor de biomasă în zone slab ventilate

58. O femeie în vârstă de 65 de ani este evaluată pentru dispnee la efort și tuse cronică. Are istoric îndelungat de fumat, 1,5 pachete de țigări zilnic, de la vârsta de 20 de ani. Este slabă, fără vreo suferință evidentă. Saturația

Scanned with OKEN Scanner

58. (*Continuare*)
oxigenului, în aerul atmosferic, este 93%, cu frecvență respiratorie de 22 respirații/min. Plămânii sunt hiperexpandați la percuție, cu zgomote respiratorii diminuate în câmpurile pulmonare superioare. Suspectați boală pulmonară obstructivă cronică. Care sunt constatările așteptate la testele funcționale pulmonare? (Vezi **Tabelul 58**.)

TABELUL 58

	VEMS	CVF	RAPORT VEMS/CVF	CPT	DPCO
A.	Scăzut	Normală sau scăzută	Scăzut	Scăzută	Scăzută
B.	Scăzut	Normală sau scăzută	Scăzut	Crescută	Scăzută
C.	Scăzut	Scăzută	Normal	Scăzută	Scăzută
D.	Scăzut	Normală sau scăzută	Scăzut	Crescută	Normală sau crescută

59. Un bărbat în vârstă de 70 de ani, cu boală pulmonară obstructivă cronică, este consultat pentru monitorizare. A fost stabil clinic, fără exacerbări în ultimele 6 luni. Totuși, se simte rău în general și este limitat în activități. Acuză dispnee la activitățile uzuale. În prezent, este tratat cu albuterol inhalator de două ori pe zi și la nevoie. Are un istoric de fumător de 50 de pachete-an și a renunțat cu 5 ani în urmă. Alte probleme medicale includ boală vasculară periferică, hipertensiune și hiperplazie benignă de prostată. Este tratat cu aspirină, lizinopril, hidroclorotiazidă și tamsulosin. La examinare, pacientul are saturația oxigenului în repaus 93%, în aerul atmosferic. Este hiperinflat la percuție, cu zgomote respiratorii diminuate la vârfuri și wheezing expirator slab. Testele funcționale pulmonare demonstrează VEMS de 55% din prezis, CVF de 80% din prezisă și raport VEMS/CVF de 50%. Care este următorul cel mai bun pas în managementul acestui pacient?

A. Inițierea unui tratament de probă de 4 săptămâni cu glucocorticoizi oral și inițierea fluticazonei inhalatorii, dacă există o ameliorare semnificativă a funcției pulmonare
B. Inițierea tratamentului cu fluticazonă inhalatorie 110 µg/puf, de două ori pe zi
C. Inițierea tratamentului cu fluticazonă inhalatorie 250 µg/puf, în combinație cu salmeterol inhalator 50 mg/puf, de două ori pe zi
D. Inițierea tratamentului cu tiotropiu inhalator 18 µg/zi
E. Realizarea oximetriei la efort și nocturne și inițierea oxigenoterapiei, dacă se constată hipoxemie semnificativă.

60. O femeie în vârstă de 56 de ani este internată în unitatea de terapie intensivă cu istoric de 4 zile de dispnee progresivă și tuse, cu producție abundentă de spută. Se știe cu BPOC severă, cu VEMS de 42% din prezis. La prezentare, are gazometria sangvină în aerul atmosferic cu pH 7,26, $PaCO_2$ 78 mmHg și PaO_2 50 mmHg. Este în detresă respiratorie evidentă, cu utilizarea musculaturii accesorii și retracții. Zgomotele respiratorii sunt silențioase, cu wheezing expirator difuz și ronhusuri. Pe radiografia toracică nu sunt prezente infiltrate. Care dintre următoarele terapii a demonstrat cea mai mare reducere a mortalității la pacienții cu asemenea manifestări?

A. Administrarea bronhodilatatoarelor inhalatorii
B. Administrarea glucocorticoizilor *i.v.*
C. Administrarea precoce a antibioticelor cu spectru larg, cu acoperirea *Pseudomonas aeruginosa*
D. Intubația precoce cu ventilație mecanică
E. Utilizarea ventilației noninvazive cu presiune pozitivă.

61. Un bărbat în vârstă de 63 de ani, cu istoric îndelungat de fumător, vine la consultație pentru istoric de 4 luni de dispnee progresivă la efort. Simptomele au fost indolente, fără agravare recentă. Pacientul neagă febra, durerea toracică și hemoptizia. Are o tuse cu expectorație zilnică de 4-6 linguri de flegmă galbenă. Pacientul afirmă că nu a consultat medicul în ultimii 10 ani. Examinarea fizică este importantă pentru semne vitale normale, fază expiratorie prelungită, ronhusuri diseminate, pulsație venoasă jugulară crescută, edem pedal moderat. Hematocritul este 49%. Care dintre următoarele terapii îi va prelungi supraviețuirea cel mai probabil?

A. Atenolol
B. Enalapril
C. Oxigen
D. Prednison
E. Teofilină

62. Un bărbat în vârstă de 62 de ani este evaluat pentru dispnee de efort, agravată progresiv într-o perioadă de

Scanned with OKEN Scanner

62. *(Continuare)*
10 luni. Are un istoric de fumător de 50 de pachete-an, renunțând în urmă cu 10 ani. Evaluarea sa fiziologică și radiologică demonstrează deficiență ventilatorie restrictivă, cu fibroză difuză, mai accentuată în regiunea subpleurală și la baze. Biopsia pulmonară chirurgicală este concordantă cu pneumonia interstițială uzuală. Nu este descoperită nicio cauză autoimună sau legată de medicamente. Care este tratamentul recomandat pentru acest pacient?

A. Azatioprină 125 mg zilnic plus prednison 60 mg zilnic
B. Ciclofosfamidă 100 mg zilnic
C. N-acetilcisteină 600 mg de două ori pe zi plus prednison 60 mg zilnic
D. Prednison 60 mg zilnic
E. Îndrumare pentru transplant pulmonar

63. Care este constatarea așteptată la lavajul bronhoalveolar al unui pacient cu hemoragie alveolară difuză?

A. Pneumocite tip II hiperplazice atipice
B. Corpi feruginoși
C. Macrofage încărcate cu hemosiderină
D. Limfocitoză cu raport crescut CD4/CD8
E. Aspect lăptos cu macrofage spumoase

64. Un bărbat în vârstă de 42 de ani se prezintă cu dispnee progresivă de efort, febră joasă și scădere în greutate de 6 luni. El acuză și tuse, mai ales uscată, deși ocazional expectorează spută mucoidă aderentă. Fără istoric medical, nefumător. La examinarea fizică, pacientul apare dispneic la efort minim. Temperatura sa este 37,9°C, saturația oxigenului este 91%, în aerul ambiant, în repaus. Sunt auscultate raluri bazale slabe. Analizele de laborator indică hipergamaglobulinemie policlonală și hematocrit de 52%. CT indică infiltrate alveolare bilaterale în primul rând perihilare, cu tipar de mozaic. Pacientul efectuează bronhoscopie cu lavaj bronhoalveolar. Lichidul de lavaj apare lăptos. Citopatologia indică debriuri amorfe cu macrofage PAS (acid periodic-colorație Schiff) pozitive. Care este diagnosticul?

A. Bronșiolită obliterantă cu pneumonie organizată
B. Pneumonită interstițială descuamativă
C. Nocardioză
D. Pneumonie cu *Pneumocystis carinnii*
E. Proteinoză alveolară pulmonară

65. Care tratament este cel mai adecvat în acest moment pentru pacientul de la întrebarea 64?

A. Doxiciclină
B. Prednison

65. *(Continuare)*
C. Prednison și ciclofosfamidă
D. Trimetoprim-sulfametoxazol
E. Lavajul pulmonar complet cu ser fiziologic.

66. Un bărbat în vârstă de 68 de ani se prezintă pentru evaluarea dispneei de efort. Afirmă că a observat primul simptom în urmă cu 2 ani. La acel moment, a trebuit să stopeze mersul de la jocul de golf și a început să folosească un cărucior, dar era capabil să completeze totalul de 18 găuri. În timpul ultimului an, pacientul nu a mai jucat golf, din cauza dispneei și a dificultății de a merge până la cutia poștală, aflată la o distanță 50 m de casa sa. Prezintă, de asemenea, tuse uscată în cele mai multe zile. Nu se agravează noaptea și nu poate identifica niciun factor declanșator. Neagă wheezing. Nu a avut febră, frisoane sau scădere în greutate. Neagă vreun simptom articular. Este fost fumător de aproximativ 50 de pachete-an, dar a renunțat cu 8 ani în urmă, după ce a fost diagnosticat cu boală coronariană. La examinarea fizică, este dispneic după mers pe jos din hol în cabinetul de consultații, dar își revine repede după repaus. Semnele vitale sunt: TA 118/67 mmHg, frecvența cardiacă 88 bătăi/min; frecvența respiratorie 20 respirații/min. SaO_2 este 94% în repaus și scade la 86% după parcurgerea a 100 m. Examinarea pulmonară indică percuție și expansiune normale. Există raluri asemănătoare sunetului produs de desfacerea scaiului velcro la ambele baze și distribuite în jumătate din ambii plămâni. Nu se observă wheezing. Examinarea cardiovasculară este normală. Hipocratismul digital este prezent. Se realizează CT toracică, prezentată în **Figura 66**. Pacientul este îndrumat către biopsie pulmonară chirurgicală. Care descriere histopatologică este cel mai probabil observată în boala pacientului?

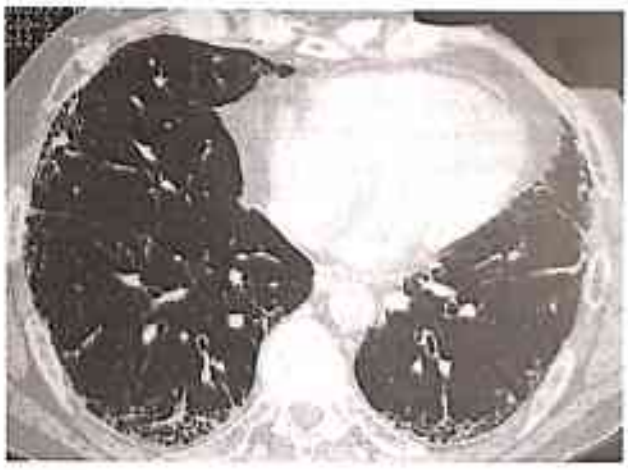


FIGURA 66

Scanned with OKEN Scanner

66. (*Continuare*)
A. Lichid amorf dens distribuit difuz în alveole, care se colorează PAS pozitiv
B. Distrugerea alveolelor cu apariția de zone emfizematoase, predominat în lobii superiori
C. Afectare alveolară difuză
D. Formarea de granuloame necazeoase
E. Depunere eterogenă de colagen, cu focare de fibroblaști și leziuni în fagure de miere.

67. Următoarele sunt manifestări pulmonare ale lupusului eritematos sistemic, cu EXCEPȚIA:

A. Noduli pulmonari cavitari
B. Disfuncție diafragmatică, cu scăderea volumelor pulmonare
C. Pleurită
D. Hemoragie pulmonară
E. Boală vasculară pulmonară

68. O femeie în vârstă de 56 de ani se prezintă pentru evaluarea dispneei și a tusei, apărute de două luni. În acest interval, ea a avut și febră intermitentă, stare generală alterată și scădere în greutate de 5,5 kg. Neagă contacți bolnavi și nu a călătorit recent. Lucrează ca asistentă, iar IDR la PPD anuală, realizată în urmă cu 3 luni, a fost negativă. Pacienta neagă orice expunere la pulberi organice și nu are animale sau păsări de companie. Are istoric de artrită reumatoidă și în prezent ia hidroxiclorochină, 200 mg de două ori pe zi. Nu a existat o agravare a simptomelor articulare. La examinarea fizică, sunt auscultate raluri inspiratorii difuze și scârțâituri. CT toracică indică infiltrate alveolare neuniforme și îngroșarea peretelui bronșic. Testele funcționale pulmonare indică restricție ușoară. Pacienta suportă biopsie pulmonară chirurgicală. Histopatologia indică țesut de granulație ce umple căile aeriene mici, ducturile alveolare și alveolele. Interstițiul alveolar are inflamație cronică și pneumonie organizată. Care este terapia cea mai adecvată pentru această pacientă?

A. Azatioprină 100 mg zilnic
B. Întreruperea hidroxiclorochinei și observare
C. Infliximab *i.v.* o dată pe lună
D. Metotrexat 15 mg săptămânal
E. Prednison 1 mg/kgc zilnic

69. La care dintre următorii pacienți care prezintă dispnee acută, testul D-dimeri pozitiv ar grăbi testarea adițională pentru embol pulmonar?

A. O femeie în vârstă de 24 de ani cu sarcină de 32 de săptămâni.
B. Un bărbat în vârstă de 48 de ani, fără istoric medical, care prezintă durere în gambă după o călătorie

69. (*Continuare*)
prelungită cu avionul. Gradientul alveolo-arterial al oxigenului este normal.
C. O femeie în vârstă de 56 de ani, cu chimioterapie pentru cancer de sân.
D. Un bărbat în vârstă de 62 de ani, care a suferit intervenție de substituție de șold cu 4 săptămâni în urmă.
E. Un bărbat în vârstă de 72 de ani, care a avut infarct miocardic cu 2 săptămâni în urmă.

70. O femeie în vârstă de 62 de ani este spitalizată ca urmare a unei embolii pulmonare acute. Următoarele indică tipic o embolie pulmonară masivă, cu EXCEPȚIA:

A. Nivelurile crescute de troponină serică
B. Prezentarea inițială cu hemoptizie
C. Prezentarea inițială cu sincopă
D. Prezența măririi ventriculului drept pe CT toracică
E. Prezența hipokineziei ventriculului drept pe ecocardiogramă.

71. Care din următoarele afirmații privind imagistica diagnostică în embolismul pulmonar este ADEVĂRATĂ?

A. Scintigrama de ventilație-perfuzie cu probabilitate crescută are cel puțin un defect de perfuzie segmentară în caz de ventilație normală.
B. Dacă un pacient are o scintigramă de ventilație-perfuzie cu probabilitate crescută, există 90% posibilitatea ca pacientul să aibă într-adevăr embolie pulmonară.
C. Angiografia cu rezonanță magnetică oferă rezoluție excelentă deopotrivă pentru embolurile pulmonare mari proximale și mai mici segmentare.
D. Imagistica CT multidetector spiralată nu este optimă pentru detectarea embolurilor periferice mici, necesitând utilizarea angiografiei pulmonare invazive.
E. Niciuna din tehnicile imagistice utilizate de obicei nu oferă evaluarea adecvată a ventriculului drept în stabilirea stratificării riscului pacientului.

72. O femeie în vârstă de 53 de ani se prezintă la spital după un episod de sincopă, cu vertij și dispnee prezente. Are istoric de sindrom antifosfolipidic, cu embolie pulmonară anterioară, și recent a fost neaderentă la medicația anticoagulantă. I s-a prescris warfarină, 7,5 mg zilnic, dar afirmă că o ia doar intermitent. Nu cunoaște valoarea celui mai recent INR. La prezentarea la camera de urgență, pare diaforetică și tahipneică. Semnele vitale sunt: TA 86/44 mmHg, frecvența cardiacă 130 bătăi/min, frecvența respiratorie 30 respirații/min, saturația

Scanned with OKEN Scanner

72. (*Continuare*)
oxigenului 85%, în aerul atmosferic. Examinarea cardiovasculară indică tahicardie regulată, fără sufluri, frecături sau galopuri. Plămânii sunt curați la auscultație. La examinarea extremităților, există tumefacția coapsei stângi, cu semnul Homan pozitiv. Angiografia CT toracică confirmă embol pulmonar în șa, cu trombi în formare observat în venele pelvine pe stânga. Se administrează anticoagulare cu heparină nefracționată. După un bolus lichid de 1 L, TA pacientei rămâne mică, la 88/50 mmHg. Ecocardiograma demonstrează hipokinezia ventriculului drept. Cu administrare de O_2 100% pe mască fără reventilare, saturația oxigenului este 92%. Care este următorul cel mai bun pas în managementul acestei paciente?

A. Continuarea managementului actual
B. Continuarea administrării lichidelor *i.v.* 500 mL/oră, în total 4 L pentru resuscitare lichidiană
C. Îndrumare pentru amplasarea de filtru de venă cavă inferioară și continuarea managementului actual
D. Îndrumare pentru embolectomie chirurgicală
E. Tratament cu dopamină și activator tisular al plasminogenului recombinat, 100 mg *i.v.*

73. O femeie în vârstă de 42 de ani se prezintă la camera de urgențe cu debut acut de dispnee. Recent, și-a vizitat părinții în afara statului și a mers cu mașina timp de 9 ore în fiecare sens. Cu două zile în urmă, a dezvoltat durere ușoară și tumefacție de gambă, dar a considerat normală starea, după poziția picioarelor în călătoria recentă. La sosirea la camera de urgențe, este tahipneică. Semnele vitale sunt: TA 98/60 mmHg, frecvență cardiacă 114 bătăi/min, frecvență respiratorie 28 respirații/min, saturația oxigenului 92% în aerul atmosferic, greutate 89 kg. Plămânii sunt curați bilateral. Există durere în gamba dreaptă la dorsiflexia piciorului, iar membrul inferior drept este mai umflat decât stângul. Gazometria arterială indică pH 7,52, PCO_2 25 mmHg și PO_2 68 mmHg. Funcțiile renale și hepatice sunt normale. CT elicoidală confirmă embolul pulmonar. Toți agenții următori pot fi folosiți individual ca terapie inițială la această pacientă, cu EXCEPȚIA:

A. Enoxaparină, 1 mg/kg *s.c.* de două ori pe zi
B. Fondaparinux 7,5 mg *s.c.* o dată pe zi
C. Tinzaparină 175 U/kg *s.c.* o dată pe zi
D. Heparină nefracționată *i.v.* ajustată pentru menținerea timpului de tromboplastină activată (TTPa) de două sau trei ori limita superioară a normalului.
E. Warfarină 7,5 mg *p.o.* o dată pe zi, pentru menținerea INR la 2-3.

74. O femeie, în vârstă de 62 de ani, este internată în spital cu pneumonie comunitară, cu istoric de 4 zile de febră, tuse și durere toracică pleuritică pe partea dreaptă. Radiografia de la internare identifică infiltrate în lobii drepți inferior și mijlociu, cu revărsat asociat. Toate caracteristicile următoare ale revărsatului pleural indică pleurezie complicată ce poate necesita toracostomie de drenaj, cu EXCEPȚIA:

A. Lichidul loculat
B. pH-ul lichidului pleural mai mic de 7,20
C. Glucoza în lichidul pleural mai mică de 60 mg/dL
D. Colorația Gram pozitivă sau cultura lichidului pleural
E. Recurența lichidului după toracenteza inițială

75. Un bărbat în vârstă de 58 de ani este evaluat pentru dispnee și este descoperit cu revărsat pleural moderat pe partea dreaptă. Suportă toracenteză, cu următoarele caracteristici:

ASPECT	SEROSANGVINOLENT
pH	7,48
Proteine	5,8 g/dL (proteine serice 7,2 g/dL)
LDH	285 UI/L (LDH seric 320 UI/L)
Glucoză	66 mg/dL
Leucocite	3800/mm^3
Hematii	24 000/mm^3
PMN	10%
Limfocite	80%
Celule mezoteliale	10%
Citologie	Limfocitoză cu inflamație cronică și fără celule maligne sau microorganisme identificate

Care din următoarele este o cauză improbabilă a revărsatului pleural la acest pacient?

A. Ciroză
B. Cancer pulmonar
C. Mezoteliom
D. Embolie pulmonară
E. Tuberculoză

76. O femeie în vârstă de 66 de ani este evaluată pentru dispnee. Cu o lună înainte, a suferit esofagectomie pentru adenocarcinom esofagian. La examinarea fizică, pacienta apare tahipneică, cu dificultatea de a termina propozițiile. Are frecvența respiratorie de 28 respirații/min și saturația oxigenului de 88% în aerul atmosferic.

Scanned with OKEN Scanner

76. (*Continuare*)
Există matitate la percuție, cu absența zgomotelor respiratorii în hemitoracele stâng. Radiografia toracică confirmă un revărsat pleural mare pe stânga, cu deplasare mediastinală spre dreapta. Toracenteza îndepărtează 1,5 L de lichid cu aspect lăptos. Proteinele din lichid sunt 6,2 mg/dL, LDH este 368 UI/L, iar numărul de leucocite este 1500/μL (20% PMN, 80% limfocite). Nivelul trigliceridelor este 169 mg/dL. Culturile și citologia sunt negative. Care din următoarele reprezintă cel mai bun management pentru această pacientă?

A. Amplasarea unei sonde de drenaj toracice plus octreotid
B. Amplasarea unei sonde de drenaj prin aspirație la peretele toracic, până acesta scade sub 100 mL zilnic
C. Reexplorarea toracică, cu corecția chirurgicală a defectului probabil
D. Îndrumare pentru îngrijire paliativă
E. Repetarea toracentezei pentru examen citologic

77. Un bărbat în vârstă de 28 de ani se prezintă la camera de urgențe cu dispnee și durere toracică pleuritică în dreapta, cu debut acut, în urmă cu două ore. Este în general sănătos și nu are istoric medical. A fumat un pachet de țigări zilnic, de la 18 ani. La examinarea fizică, este înalt și slab, cu indice de masă corporală de 19,2 kg/m^2. Are frecvența respiratorie 24/min, cu saturația oxigenului de 95% în aerul atmosferic. Prezintă zgomote respiratorii ușor diminuate la apexul pulmonar drept. Radiografia toracică demonstrează pneumotorax de 20% pe partea dreaptă. Care din următoarele afirmații privind pneumotoraxul acestui pacient este ADEVĂRATĂ?

A. CT va arăta probabil modificări emfizematoase.
B. Dacă pacientul ar dezvolta pneumotorax recurent, toracoscopia cu abraziune pleurală are o rată de succes de aproape 100% pentru prevenția recurenței.
C. Cei mai mulți pacienți cu această prezentare necesită sondă de toracostomie pentru rezolvarea pneumotoraxului.
D. Probabilitatea pneumotoraxului recurent este de 25%.
E. Factorul de risc primar pentru dezvoltarea pneumotoraxului spontan este tipul constituțional longilin și slab.

78. Cea mai frecventă cauză a revărsatului pleural este:

A. Ciroza
B. Insuficiența ventriculară stângă
C. Neoplazia

78. (*Continuare*)
D. Pneumonia
E. Embolia pulmonară

79. Un pacient cu scleroză laterală amiotrofică ușoară este urmărit de pneumolog pentru disfuncția respiratorie asociată cu boala neuromusculară. Care dintre următoarele simptome în plus față de $PaCO_2$ de 45 mmHg sau mai mare ar necesita terapie cu ventilație noninvazivă cu presiune pozitivă pentru hipoventilație?

A. Ortopneea
B. Calitatea slabă a somnului
C. Tusea dificilă
D. Dispneea în activitățile cotidiene
E. Toate cele de mai sus

80. Un bărbat în vârstă de 27 de ani, cu distrofie musculară, este evaluat de medicul său de familie pentru hipoxemie. El raportează că se simte la nivelul de bază și nu dispneizează. La examinarea fizică, puls-oximetria digitală este 86% în aerul atmosferic, plămânii sunt curați, iar în afara stigmatelor distrofiei musculare, pacientul este normal. Radiografia toracică indică volume pulmonare mici. Care din următoarele este cea mai probabilă sursă de saturație mică a oxigenului?

A. Atelectazie
B. Dop mucos
C. $PaCO_2$ crescută
D. Pneumonie
E. Methemoglobinemie

81. Pacienții cu tulburări de hipoventilație cronică acuză deseori cefalee la trezire. Care este cauza acestui simptom?

A. Treziri din somn
B. Vasodilatație cerebrală
C. Vasoconstricție cerebrală
D. Policitemie
E. Microaspirație și tuse nocturne

82. La o femeie în vârstă de 47 de ani, cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, terapia medicamentoasă, inclusiv epoprostenol *i.v.*, a eșuat. Ea a dezvoltat insuficiență cardiacă dreaptă, cu disfuncție ventriculară dreaptă severă la ecocardiografie și index cardiac de 1,7 L/min per m^2. Este îndrumată pentru transplant pulmonar. Care din următoarele afirmații este adevărată?

A. Ea va necesita transplant de cord-pulmon pentru insuficiența cardiacă dreaptă avansată.
B. Pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică au rata de supraviețuire la 5 ani mai redusă decât alți primitori de transplant.

Scanned with OKEN Scanner

82. (*Continuare*)

C. Transplantul unui singur plămân este procedura chirurgicală preferată pentru hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică.
D. Funcția sa ventriculară dreaptă se va reface după transplantul pulmonar.
E. Ea prezintă risc de hipertensiune arterială pulmonară recurentă după transplantul pulmonar.

83. O femeie în vârstă de 25 de ani, cu fibroză chistică, este îndrumată pentru transplant pulmonar. Este este preocupată de rezultatele pe termen lung. Care din următoarele este impedimentul principal în supraviețuirea pe termen lung după transplantul pulmonar?

A. Sindromul de bronșiolită obliterantă
B. Infecția cu citomegalovirus
C. Boala renală cronică
D. Disfuncția primară a grefei
E. Tulburarea limfoproliferativă post-transplant.

84. Un bărbat în vârstă de 30 de ani, cu fibroză chistică în stadiu terminal, suportă transplant pulmonar. Trei ani mai târziu, are un declin progresiv, în 6 luni, al funcției renale. Care dintre următoarele medicații este etiologia cea mai probabilă a acestuia?

A. Prednison
B. Tacrolimus
C. Albuterol
D. Micofenolat mofetil
E. Niciuna din cele de mai sus.

85. Un bărbat în vârstă de 22 de ani are fibroză chistică. În prezent este spitalizat de trei ori pe an pentru exacerbări infecțioase. Este colonizat cu *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphilococcus aureus*, dar nu a avut niciodată complexul *Burkholderia cepacia*. El rămâne activ și studiază arhitectura. Necesită 2 L de oxigen la efort. Cele mai recente teste funcționale pulmonare demonstrează VEMS 28% din valoarea prezisă și raportul VEMS/CVF de 44%. Gazometria arterială este pH 7,38, PCO_2 36 mmHg și PO_2 62 mmHg. Care dintre aceste caracteristici este o indicație pentru îndrumarea pentru transplant pulmonar?

A. Colonizarea cu *Pseudomonas aeruginosa*
B. VEMS mai mic de 30% din prezis
C. Raportul VEMS/CVF mai mic de 50%
D. PCO_2 mai mică de 40 mmHg
E. Utilizarea oxigenului la efort

86. La care din următorii pacienți, studiile clinice susțin utilizarea ventilației noninvazive?

A. Un bărbat în vârstă de 33 de ani, salvat dintr-un accident rutier. Este inconștient, cu posibile leziuni interne. Gazometria sangvină în aerul atmosferic este 7,30 (pH), PCO_2 50 mmHg, PO_2 60 mmHg.
B. O femeie, în vârstă de 49 de ani, cu boală renală în stadiu terminal, internată cu sepsis presupus stafilococic de la cateterul de hemodializă. Este somnolentă, TA 80/50 mmHg, frecvența cardiacă 105 bătăi/min, iar saturația oxigenului 95% în aerul atmosferic.
C. O femeie în vârstă de 58 de ani, cu istoric de ciroză hepatică, internată pentru sângerare presupusă variceală esofagiană. TA este 75/55 mmHg și frecvența cardiacă 110 bătăi/min. Este trează și alertă.
D. Un bărbat în vârstă de 62 de ani, cu istoric îndelungat de BPOC, internat cu o exacerbare legată de o infecție a tractului respirator superior. Este în detresă respiratorie marcată, dar conștient și alert. Radiografia toracică indică doar hiperinflație. Gazometria arterială în aerul atmosferic este pH 7,28, PCO_2 75 mmHg și PO_2 46 mmHg
E. Un bărbat în vârstă de 74 de ani cu șoc cardiogen și infarct miocardic acut cu supradenivelarea segmentului ST. TA este 84/65 mmHg, frecvența cardiacă 110 bătăi/min, frecvența respiratorie 24 respirații/min, iar saturația oxigenului în aerul atmosferic 85%.

87. Îngrijiți o pacientă cu ventilație mecanică, în unitatea de terapie intensivă. De câte ori pacienta inițiază o respirație, indiferent de frecvența sa respiratorie spontană, primește un volum respirator fix din ventilator, nemodificat de la o respirație la alta. După ce primește o doză de sedare, nu inițiază nicio respirație, dar aparatul livrează același volum respirator la intervale regulate fixe în acest timp. Pe care dintre următoarele moduri de ventilație mecanică îl primește pacienta?

A. Control asistat
B. Presiune continuă pozitivă a căilor aeriene
C. Controlul presiunii
D. Susținerea presiunii
E. Ventilație intermitentă sincronizată obligatoriu (VOIS)

88. O femeie în vârstă de 68 de ani a primit ventilație mecanică timp de 10 zile, pentru pneumonie comunitară. Încercați să decideți care dintre factorii pacientei indică probabilitatea extubării cu succes, cu EXCEPȚIA:

A. Statusul mental alert
B. PEEP de 5 cm H_2O
C. pH mai mare de 7,35
D. Index de respirații rapide superficiale (frecvență respiratorie/volum curent) mai mare de 105
E. SaO_2 mai mare de 90% și FiO_2 mai mic de 0,5

Scanned with OKEN Scanner

89. O femeie în vârstă de 45 de ani, cu HIV, este internată în unitatea de terapie intensivă cu pneumonie și pneumotorax secundare infecției cu *Pneumocystis jeroveci*. Necesită suport de ventilație mecanică, montarea sondei toracice și acces venos central. Setările ventilatorii sunt pe mod CP (controlul presiunii), presiune inspiratorie 30 cm H_2O, 1 și PEEP 10 cm H_2O. Gazometria arterială măsurată în această situație a indicat: pH 7,32, 46 mmHg și 62 mmHg. Următoarele măsuri de susținere sunt importante pentru această pacientă, cu EXCEPȚIA:

A. Analgezia pentru a menține confortul pacientei
B. Schimbarea zilnică a circuitului ventilator
C. Supresia acidului gastric
D. Suportul nutrițional
E. Profilaxie împotriva trombozei venoase profunde.

90. Toate afirmațiile următoare despre fiziologia ventilației mecanice sunt adevărate, cu EXCEPȚIA:

A. Aplicarea PEEP scade presarcina și postsarcina ventriculară stângă
B. Volumele curente inspirate mari contribuie la dezvoltarea leziunii pulmonare acute, cauzate de supradistensia alveolelor, cu afectare alveolară rezultantă
C. Rata fluxului inspirator în creștere va scădea raportul inspirație/expirație (I:E) și va permite mai mult timp pentru expirație
D. Ventilația mecanică oferă asistență în inspirație și expirație
E. PEEP ajută la prevenirea colapsului alveolar teleexpirator.

91. Un bărbat în vârstă de 64 de ani necesită intubație endotraheală și ventilație mecanică pentru boală pulmonară obstructivă cronică. A fost paralizat cu rocuronium pentru intubație. Setările ventilatorii inițiale au fost mod CA (control asistat), frecvență respiratorie 10 respirații/min, FiO_2 1, Vc (volum curent) 550 mL, presiune pozitivă teleexpiratorie 0 cm H_2O. La internarea în unitatea de terapie intensivă, pacientul rămâne paralizat, gazometria arterială are pH 7,22, PCO_2 78 mmHg, PO_2 394 mmHg. FiO_2 scade la 0,6. Treizeci de minute mai târziu, sunteți chemați la patul pacientului pentru a-i evalua hipotensiunea. Semnele vitale curente sunt: TA 80/40 mmHg, frecvența cardiacă 133 bătăi/min, frecvența respiratorie 24 bătăi/min și saturația oxigenului 92%. Examinarea fizică indică pacient agitat, care își mișcă toate extremitățile, expirație prelungită, cu wheezing până la inițierea următoarei respirații. Zgomotele pulmonare sunt percepute în ambele câmpuri pulmonare. Alarma de presiune crescută pe ventilator este declanșatoare. Ce trebuie făcut în primul rând în tratarea hipotensiunii pacientului?

91. (*Continuare*)
A. Administrarea unui bolus lichid de 500 mL
B. Deconectarea pacientului de la ventilator
C. Inițierea unei perfuzii *i.v.* continue de midazolam
D. Inițierea unei perfuzii *i.v.* continue de norepinefrină
E. Montarea tubului de toracostomie pe partea dreaptă

92. Următoarele sunt contraindicații relative ale utilizării succinilcolinei drept paralitic pentru intubația endotraheală, cu EXCEPȚIA:

A. Supradoza de acetaminofen
B. Insuficiența renală acută
C. Leziunile prin zdrobire
D. Distrofia musculară
E. Sindromul de liză tumorală

93. Potriviți următoarele vasopresoare cu afirmația care descrie cel mai bine acțiunea lor asupra sistemului cardiovascular.

1. Dobutamina
2. Dopamina în doză mică (2-4 μg/kg/min)
3. Norepinefrina
4. Fenilefrina

A. Acționează doar pe receptorii α-adrenergici pentru a cauza vasoconstricție.
B. Acționează pe receptorii β_1-adrenergici și pe receptorii dopaminergici pentru a crește contractilitatea cardiacă și frecvența cardiacă; determină și vasodilatație, și creșterea fluxului sangvin splanchnic și renal.
C. Acționează pe receptorii β_1- și, într-o măsură mai mică, β_2-adrenergici pentru a crește contractilitatea cardiacă, frecvența cardiacă și vasodilatația.
D. Acționează pe receptorii α- și β_1-adrenergici pentru a crește frecvența cardiacă, contractilitatea cardiacă și vasoconstricția.

94. Un rezident dintr-un azil, în vârstă de 86 de ani, este adus de ambulanță la departamentul local de urgențe. A fost găsit inconștient în patul său, imersat în scaun negru. Aparent, nu s-a simțit bine de 1-2 zile, s-a plâns de durere abdominală vagă și a avut un aport oral scăzut; un istoric medical suplimentar nu este disponibil de la personalul azilului. Din antecedentele medicale se remarcă demență Alzheimer și cancer de prostată tratat. Respondenții de la urgență au apreciat puls slab și au măsurat TA 91/49 mmHg și frecvența cardiacă 120 bătăi/min. În departamentul de urgență, TA a fost 88/51 mmHg și frecvența cardiacă 131 bătăi/min. Geme și este obnubilat, localizează durerea și are venele jugulare plate. Se observă pliul tegumentar. Este montat un cateter venos central și indică PVC mai mică de 5 mmHg; sunt trimise probe pentru testarea

Scanned with OKEN Scanner

94. *(Continuare)*
inițială de laborator, se efectuează electrocardiogramă și radiografie toracică. Cateterizarea vezicii urinare nu indică urină. Anestezistul a fost chemat la patul pacientului și îi evaluează căile aeriene. Care este pasul următor cel mai potrivit în management?

A. Perfuzie cu soluție salină hipertonă pentru a crește rata umplerii vasculare.
B. Perfuzie de soluție cristaloidă izotonă.
C. Perfuzie rapidă de soluție coloidală.
D. Inițierea suportului inotrop cu dopamină.
E. Inițierea presoarelor *i.v.*, începând cu Levophed.

95. Care din următoarele afirmații privind starea clinică la pacientul descris anterior este adevărată?

A. Pierderea de 20-40% din volumul sangvin conduce la șoc.
B. Pierderea mai mică de 20% din volumul sangvin se va manifesta ca ortostază.
C. Oliguria este un semn prognostic crucial de colaps vasculat iminent.
D. Simptomele șocului hipovolemic diferă de cele ale șocului hemoragic.
E. Primul semn de șoc hipovolemic este obnubilația mentală.

96. Un bărbat în vârstă de 52 de ani se prezintă cu durere toracică substernală zdrobitoare. Are istoric de boală coronariană și, în ultimii 5 ani, a avut două infarcte miocardice fără supradenivelarea segmentului ST, ambele necesitând intervenție percutanată și montarea de stent intracoronarian. Electrocardiograma prezintă supradenivelări ST în derivațiile precordiale, iar pacientul este dus de urgență în laboratorul de cateterism. După angioplastie și montarea stentului, este transferat în unitatea coronariană. Semnele sale vitale sunt stabile la transfer; totuși, la 20 de minute după sosire, este găsit inconștient. Pulsul radial este filiform, extremitățile sunt reci, iar TA este dificil de măsurat; cu o manșetă manuală, este 65/40 mmHg. Asistenta revine la dumneavoastră și vă întreabă ce doriți să faceți mai departe. Care dintre următoarele reprezintă precis caracteristicile fiziologice ale stării pacientului?

	PRESIUNE VENOASĂ CENTRALĂ	DEBIT CARDIAC	REZISTENȚĂ VASCULARĂ SISTEMICĂ
A.	Scăzută	Scăzut	Scăzută
B.	Scăzută	Crescut	Scăzută
C.	Crescută	Crescut	Scăzută
D.	Crescută	Scăzut	Crescută
E.	Scăzută	Scăzut	Crescută

97. Următorii sunt factori corelați cu incidența crescută a sepsisului în SUA, cu EXCEPȚIA:

97. *(Continuare)*
A. Îmbătrânirea populației
B. Creșterea longevității persoanelor cu boli cronice
C. Risc crescut de sepsis a indivizilor fără comorbidități
D. Risc crescut de sepsis la indivizii cu SIDA
E. Creșterea utilizării medicamentelor imunosupresoare

98. O femeie în vârstă de 68 de ani este adusă la departamentul de urgențe pentru febră și letargie. Prima dată s-a simțit rău ieri și a prezentat dureri corporale generalizate. Peste noapte, a dezvoltat febră de 39,6°C și a avut frisoane. Spre dimineață, s-a simțit foarte obosită. Fiul său simte că ea a avut o perioadă de supărări și status mental alterat. Pacienta neagă tusea, greața, voma, diareea și durerea abdominală. Are istoric medical de artrită reumatoidă. Ia prednison, 10 mg zilnic, și metotrexat, 15 mg săptămânal. La examinare, este letargică, dar prezentă. Semnele vitale sunt TA 85/50 mmHg, frecvența cardiacă 122 bătăi/min, temperatura 39,1°C, frecvența respiratorie 24 respirații/min și saturația oxigenului 97% în aerul atmosferic. Examinarea fizică arată câmpuri pulmonare curate și tahicardie regulată, fără sufluri. Nu există sensibilitate sau mase abdominale. Scaunul este negativ pentru sângerare ocultă. Nu există erupții cutanate. Analizele hematologice indică un număr de leucocite 24 200/μL cu diferențiere de 82% PMN, 8% neutrofile tinere, 6% limfocite și 3% monocite. Hemoglobina este 8,2 g/dL. Sumarul de urină are numeroase leucocite cu bacterii Gram-negative la coloratia Gram. Analizele chimice indică: bicarbonat 16 meq/L, uree sangvină 60 mg/dL și creatinină 2,4 mg/dL. După administrarea de 2 L de lichide, pacientul are TA 88/54 mmHg și frecvența cardiacă 112 bătăi/min, cu presiune venoasă centrală 18 cm H_2O. Debitul urinar este 25 mL în prima oră. Pacientului i s-a administrat antibioticul cefepim. Ce trebuie făcut mai departe pentru tratamentul hipotensiunii pacientului?

A. Dopamină, 3 μg/kg/min *i.v.*
B. Hidrocortizon, 50 mg *i.v.* la fiecare 6 ore
C. Norepinefrină, 2 μg/min *i.v.*
D. Administrare continuă de coloid 500-1000 mL/oră
E. Transfuzie de 2 unități de hematii

99. Următoarele afirmații despre patogeneza sepsisului și șocului septic sunt adevărate, cu EXCEPȚIA:

A. Hemoculturile sunt pozitive în doar 20-40% din cazurile de sepsis sever.
B. Pentru dezvoltarea sepsisului sever, nu este necesară invazia microbiană a fluxului sangvin.
C. Nivelurile serice de TNF-alfa sunt tipic reduse la pacienții cu sepsis sever sau șoc septic.

Scanned with OKEN Scanner

99. (*Continuare*)
D. Semnul distinctiv al șocului septic este scăderea marcată a rezistenței vasculare periferice, apărută în ciuda nivelurilor plasmatice crescute de catecolamine.
E. Leziunile endoteliale vasculare diseminate sunt prezente în sepsisul sever și sunt mediate de citokine și factori procoagulanți, care stimulează tromboza intravasculară.

100. Care dintre următoarele tratamente este recomandat pentru scăderea mortalității în șocul septic?

A. Proteina C activată (drotrecogin alfa)
B. Administrarea antibioticelor în prima oră de la prezentare
C. Terapie cu bicarbonat pentru acidoză severă
D. Eritropoietină
E. Perfuzie cu vasopresină

101. Care dintre următoarele afirmații privind distincția între leziunea pulmonară acută (LPA) și sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) este adevărată?

A. LPA și ARDS pot fi diferențiate prin radiografii.
B. LPA și ARDS pot fi diferențiate prin magnitudinea raportului PaO_2/FiO_2.
C. LPA poate fi diagnosticată în prezența presiunii atriale stângi crescute, dar ARDS nu.
D. LPA este cauzată de leziune pulmonară directă, dar ARDS este rezultatul leziunii pulmonare secundare.
E. Riscul de LPA, dar nu și de ARDS, crește odată cu multiple afecțiuni predispozante.

102. Care dintre următoarele a fost demonstrat că reduce mortalitatea la pacienții cu ARDS?

A. Glucocorticoizii în doze mari în primele 48 de ore de la prezentare
B. Ventilația mecanică cu frecvență înaltă
C. Oxidul nitric inhalator
D. Ventilația mecanică cu volum curent mic
E. Înlocuirea surfactantului

103. Un bărbat în vârstă de 38 de ani este spitalizat în UTI cu ARDS, după un accident rutier, cu fracturi multiple ale oaselor lungi, pierdere substanțială de sânge și hipotensiune. Din ziua a doua de spitalizare, nu mai primește vasopresoare, dar necesită FiO_2 crescută și presiune teleexpiratorie pozitivă pentru menținerea oxigenării adecvate. Familia întreabă despre prognosticul pe termen scurt și pe termen lung pentru recuperare. Următoarele afirmații despre prognosticul său sunt adevărate, cu EXCEPȚIA:

A. Are o șansă mai mare de supraviețuire decât un pacient cu fiziologie similară mai vârstnic de 70 de ani.

103. (*Continuare*)
B. Mortalitatea sa generală prin ARDS este de aproximativ 25-45%.
C. Dacă supraviețuiește, este probabil să aibă un anumit grad de depresie sau tulburare de stres posttraumatic.
D. Dacă supraviețuiește, probabil va avea funcție pulmonară normală sau aproape normală.
E. Cea mai probabilă cauză de mortalitate este insuficiența respiratorie hipoxemică.

104. Toate afirmațiile următoare legate de șocul cardiogen sunt adevărate, cu EXCEPȚIA:

A. Aproximativ 80% dintre cazurile de șoc cardiogen care complică infarctul miocardic acut sunt atribuibile insuficienței mitrale acute severe.
B. Șocul cardiogen este mai frecvent în infarctul miocardic cu supradenivelarea segmentului ST decât în cel fără supradenivelarea ST.
C. Șocul cardiogen este neobișnuit în infarctul miocardic al peretelui inferior.
D. Șocul cardiogen poate apărea în absența stenozei coronariene semnificative.
E. Presiunea capilară pulmonară blocată este crescută în șocul cardiogen.

105. Contrapulsația aortică cu balon intraaortic are următorul avantaj față de terapia cu vasopresoare sau inotrope perfuzate la un pacient cu infarct miocardic acut cu supradenivelarea segmentului ST și șoc cardiogen:

A. Frecvența cardiacă crescută
B. Postsarcina ventriculară stângă crescută
C. Presiunea sangvină diastolică mai mică
D. Nu este contraindicată în insuficiența aortică acută
E. Consumul miocardic de oxigen redus

106. Care dintre următoarele este cel mai frecvent mecanism electric care explică moartea subită cardiacă?

A. Asistola
B. Bradicardia
C. Activitatea electrică fără puls
D. Tahicardia ventriculară fără puls
E. Fibrilația ventriculară

107. Toate afirmațiile următoare privind resuscitarea cu succes din moartea subită cardiacă sunt adevărate, cu EXCEPȚIA:

A. Vârsta avansată nu afectează probabilitatea resuscitării imediate, doar probabilitatea externării din spital.
B. După stop cardiac în afara spitalului, ratele de supraviețuire sunt de aproximativ 25% dacă defibrilația este administrată după 5 minute.

Scanned with OKEN Scanner

107. (*Continuare*)

C. Dacă ritmul inițial într-un stop cardiac în spital și în afara lui este tahicardie ventriculară fără puls, pacientul are o probabilitate mai mare de supraviețuire decât cu asistolă.

D. Resuscitarea cardiopulmonară urmată de defibrilație rapidă ameliorează rezultatele în toate cazurile.

E. Probabilitatea supraviețuirii după stop cardiac este mai mare dacă evenimentul are loc într-un loc public decât la domiciliu.

108. O femeie în vârstă de 28 de ani are traumatism cranian sever, după un accident de mașină. La un an după accident, se observă că deschide spontan ochii și este capabilă să urmărească vizual uneori un obiect. Nu vorbește și nu urmează nicio comandă. Respiră independent, dar este alimentată printr-o sondă de gastrostomie. Poate să-și miște toate extremitățile spontan, dar fără mișcare intenționată. Care termen descrie cel mai bine starea pacientei?

A. Comă
B. Sindromul *locked-in*
C. Stare de conștiență minimă
D. Stare vegetativă persistentă
E. Stare vegetativă

109. Un bărbat în vârstă de 52 de ani este evaluat după o hemoragie subarahnoidiană (HSA) mare de la un anevrism cerebral rupt. Există suspiciunea că pacientul este în moarte cerebrală. Care test este cel mai frecvent folosit pentru diagnosticarea morții cerebrale în această situație?

A. Testul de apnee
B. Angiografia cerebrală
C. Demonstrarea absenței reflexelor nervilor cranieni
D. Demonstrarea midriazei fixe
E. Realizarea ecografiei Doppler transcraniene

110. Care dintre următoarele fenomene neurologice este clasic asociat cu herniereа creierului prin foramen magnum?

A. Compresia nervului trei și dilatarea papilară ipsilaterală
B. Catatonia
C. Starea *locked-in*
D. Pupilele miotice
E. Stopul respirator

111. O femeie în vârstă de 72 de ani este internată în unitatea de terapie intensivă după stop cardiac la domiciliu. A suferit un colaps cu martori, iar familia sa a început imediat să efectueze resuscitarea cardiopulmonară.

111. (*Continuare*)

Serviciul medical de urgență a ajuns în 10 minute, iar ritmul cardiac inițial demonstrează fibrilație ventriculară. Circulația spontană a revenit după defibrilație; timpul estimat al lipsei pulsului la pacientă a fost de 15-20 de minute. Pacienta este adusă la spital și rămâne intubată, paralizată și sedată în unitatea coronariană. Este tratată cu hipotermie indusă medical și este complet areactivă la toți stimulii, la 12 ore de la evenimentul inițial. Pupilele sale au 3 mm și răspund lent la lumină. Nu are reflex de tuse sau de vomă. Se observă spasme mioclonice intermitente. Familia este preocupată de prognosticul neurologic după stopul cardiac prelungit. Ce sfat dați familiei privind prognosticul în această situație?

A. IRM cerebrală trebuie realizată înainte de determinarea rezultatului neurologic.
B. Testul de apnee va fi realizat la prima oportunitate de a determina dacă pacienta a suferit moarte cerebrală.
C. Dată fiind acțiunea imediată a familiei de a institui resuscitarea cardiopulmonară, pacienta are șanse mai mari de 50% de rezultate neurologice bune.
D. Este imposibil de prezis probabilitatea de recuperare neurologică a pacientei, deoarece examinarea sa nu este de încredere din cauza sedării și hipotermiei.
E. Nicio informație privind prognosticul nu poate fi determinată până nu trec 72 de ore.

112. Un bărbat în vârstă de 52 de ani se prezintă la departamentul de urgențe acuzând cea mai gravă cefalee din viața sa, care nu trece. A început brusc, cu 3 zile în urmă și se agravează la aplecarea în față. Crește rapid în intensitate în 30 de minute, dar nu a cerut consultanță medicală în acel moment. În următoarele 72 de ore, cefaleea a persistat, deși cu intensitate mai mică. Nu și-a pierdut conștiența și nu a avut alte simptome neurologice. Vederea sa este normală, dar raportează că lumina este dureroasă pentru ochi. Are istoric medical de hipertensiune, dar nu își ia medicamentele regulat. La sosirea la departamentul de urgențe, TA inițială a fost 232/128 mmHg, cu frecvența cardiacă 112 bătăi/min. Nu este prezentă rigiditate nucală. CT craniană indică absența sângerării acute și a efectului de masă. Care este următorul cel mai potrivit pas în managementul acestui pacient?

A. Angiografia cerebrală
B. Angiografia CT
C. Puncția lombară
D. Angiografia cu rezonanță magnetică
E. Tratament cu sumatriptan

Scanned with OKEN Scanner

113. Un bărbat în vârstă de 56 de ani este internat la terapie intensivă cu hemoragie subarahnoidiană. La internare, este areactiv, dar CT indică existența sângelui în ventriculul III, cu deplasarea liniei mediane. Suportă cu succes intervenția de *coiling* a anevrismului arterei cerebrale anterioare. Următoarele pot fi indicate în managementul acestui pacient, cu EXCEPȚIA:

A. Glucocorticoizi
B. Hipernatremie
C. Nimodipină
D. Ventriculostomie
E. Expansiune volemică

114. Un bărbat în vârstă de 56 de ani este internat în unitatea de terapie intensivă cu criză hipertensivă, după consum de cocaină. TA inițială este 245/132 mmHg. La examinarea fizică, pacientul este areactiv, cu excepția stimulilor dureroși. A fost intubat pentru protecția căilor aeriene și este ventilat mecanic, cu frecvența respiratorie de 14 respirații/min. Pupilele sunt reactive la lumină, are reflexe corneean, de tuse și de vomă normale. Pacientul are hemipareză stângă strânsă. La stimuli dureroși, pacientul răspunde cu postură de flexie pe partea dreaptă. CT indică o arie mare de sângerare intracraniană în zona frontoparietală dreaptă. În următoarele ore, starea pacientului se deteriorează. Cea mai recentă examinare indică TA 189/100 mmHg. Pacientul are acum midriază dreaptă și continuă să aibă reflexe corneene. Suspectați hipertensiune intracraniană legată de hemoragia intracraniană. Care dintre următoarele poate fi realizată pentru a scădea presiunea intracraniană a pacientului?

A. Administrarea manitolului intravenos în doză de 1g/kgc.
B. Administrarea lichidelor hipertone pentru atingerea nivelului de sodiu țintit de 155-160 meq/L.
C. Consult neurochirurgical pentru ventriculostomie de urgență.
D. Inițierea nitroprusiatului intravenos pentru a scădea tensiunea arterială medie spre ținta de 100 mmHg.
E. Creșterea frecvenței respiratorii la 30 respirații/min.

115. O pacientă este urmărită îndeaproape de nefrolog pentru stadiul IV de boală renală cronică, asociată cu glomeruloscleroză segmentală focală. Care dintre următoarele este o indicație pentru inițierea hemodializei de întreținere?

A. Acidoza controlată cu administrare zilnică de bicarbonat
B. Diateza de sângerare
C. Ureea sangvină mai mare de 110 mg/dL fără simptome

115. *(Continuare)*
D. Creatinină mai mare de 5 mg/dL fără simptome
E. Hiperkalemia controlată cu sodiu polistiren

116. O femeie în vârstă de 27 de ani, cu boală renală cronică, suportă hemodializă și este descoperită hipotensivă în timpul tratamentului său. Care dintre următoarele mecanisme sunt potențiale pentru hipotensiune în timpul hemodializei?

A. Agenții antihipertensivi
B. Ultrafiltrarea excesivă
C. Răspunsurile autonome deteriorate
D. Schimburile osmolare
E. Toate cele de mai sus

117. O femeie în vârstă de 35 de ani, cu boală renală hipertensivă, progresează la boală renală în stadiu terminal. A fost inițiată pe dializă peritoneală cu un an în urmă și s-a simțit bine, cu ameliorarea simptomelor uremice. Este adusă la departamentul de urgențe cu febră, status mental alterat, durere abdominală difuză și dializat tulbure. Lichidul peritoneal este extras prin cateter și trimis la laborator pentru analize. Numărul leucocitelor din lichid este 125/mm^3 cu 85% neutrofile polimorfonucleare. Care microorganism este cel mai probabil să fie găsit în cultura lichidului peritoneal?

A. *C. albicans*
B. *E. coli*
C. *M. tuberculosis*
D. *P. aeruginosa*
E. *S. aureus*

118. O femeie în vârstă de 45 de ani începe hemodializa pentru boală renală în stadiu terminal asociată diabetului zaharat. Care dintre următoarele este cea mai probabilă cauză finală a decesului său?

A. Demența
B. Episod de sângerare majoră
C. Infarct miocardic
D. Uremie progresivă
E. Sepsis

119. „Doza" de dializă este curent definită ca:

A. Rata fluxului contracurent a dializatului
B. Clearance-ul fracționat al ureei
C. Orele de dializă pe săptămână
D. Numărul de sesiuni efectuate într-o lună

120. Pacientul dumneavoastră cu boală renală în stadiu terminal, pe hemodializă, are hiperkalemie persistentă. Are un istoric de stenoză arterială renală bilaterală totală, care este motivul hemodializei. Are modificări

Scanned with OKEN Scanner

120. (*Continuare*)
ale electrocardiogramei doar când potasiul crește peste 6 meq/L, ceea ce se întâmplă de câteva ori pe săptămână. Îl internați în spital pentru evaluări suplimentare. Evaluarea de laborator, consilierea nutrițională și ajustarea medicamentoasă nu au avut impact asupra potasiului seric. Care este următorul pas rezonabil de făcut pentru acest pacient?

A. Ajustarea dializatului
B. Administrarea unei doze zilnice de furosemid
C. Realizarea „modelării sodice"
D. Implantarea unui defibrilator automat
E. Realizarea nefrectomiei bilaterale

121. Care dintre următoarele afirmații privind hemofilia A și B este adevărată?

A. Indivizii cu deficit de factor VIII au o evoluție clinică mai severă decât cei cu deficit de factor IX.
B. Nivelurile de factor VIII sau IX necesită dozare înainte de administrarea terapiei de substituție la pacienții cu sângerare acută, pentru a calcula doza adecvată de factor.
C. Profilaxia primară împotriva sângerării nu este indicată niciodată.
D. Nivelul țintit de factor VIII sau IX este mai mare de 50% în cazurile de episoade de sângerare de volum mare.
E. Speranța de viață a indivizilor cu hemofilie este de aproximativ 50 de ani.

122. Un bărbat în vârstă de 24 de ani este internat în spital cu colaps circulator, având meningococemie diseminată. În prezent, este intubat, sedat și pe ventilație mecanică. A primit peste 6 L de soluție salină *i.v.* în ultimele 6 ore, dar rămâne hipotensiv, necesitând tratament cu norepinefrină și vasopresină la doze maxime. Elimină mai puțin de 20 mL de urină pe oră. Se observă scurgerea sângelui din toate locurile abordurilor *i.v.* Secrețiile sale endotraheale prezintă striuri sangvine. Analizele de laborator indică număr de leucocite 24 300/μL (82% neutrofile, 15% celule tinere, 3% limfocite), hemoglobină de 8,7 g/dL, hematocrit de 26,1% și trombocite de 19 000/μL. INR este 3,6, timpul de tromboplastină parțială activată este 75 s și fibrinogenul este 42 mg/dL. Nivelul lactat-dehidrogenazei este 580 U/L, iar haptoglobina este sub 10 mg/dL. Frotiul periferic indică trombocitopenie și schizocite. Toate tratamentele următoare sunt indicate la acest pacient, cu EXCEPȚIA:

A. Ceftriaxonă 2 g *i.v.* de două ori pe zi
B. Crioprecipitat
C. Plasmă proaspătă congelată
D. Heparină
E. Trombocite

123. Toți factorii următori sunt factori de coagulare dependenți de vitamina K, cu EXCEPȚIA:

A. Factorul X
B. Factorul VII
C. Proteina C
D. Proteina S
E. Factorul VIII

124. Un bărbat în vârstă de 31 de ani, cu hemofilie A, este internat cu hematurie persistentă francă. Neagă traumatism recent și orice istoric de patologie genitourinară. Examinarea nu oferă concluzii importante. Hematocritul este 28%. Următoarele sunt tratamente pentru hemofilia A, cu EXCEPȚIA:

A. Desmopresină (DDAVP)
B. Plasmă proaspătă congelată
C. Crioprecipitat
D. Factor VIII recombinat
E. Plasmafereză

125. Toate afirmațiile următoare privind anticoagulantul lupic (LA) sunt adevărate, cu EXCEPȚIA:

A. LA prelungește în mod tipic timpul de tromboplastină parțială activată.
B. Un test de amestec 1:1 nu va corecta în prezența LA.
C. Episoadele de sângerare la pacienții cu LA pot fi severe și potențial letale.
D. Pacientele pot experimenta avorturi repetate în trimestrele medii de sarcină.
E. LA poate apărea în absența altor semne de lupus eritematos sistemic.

126. Următoarele cauzează prelungirea timpului de tromboplastină parțial activată care nu se corectează cu amestec 1:1 cu plasmă concentrată, cu EXCEPȚIA:

A. Anticoagulant lupic
B. Inhibitor de factor VIII
C. Heparină
D. Inhibitor de factor VII
E. Inhibitor de factor IX

127. Evaluați un bărbat în vârstă de 45 de ani, cu sângerare gastrointestinală (GI) superioară acută, în departamentul de urgență. El acuză creșterea circumferinței abdominale în ultimele 3 luni, asociată cu oboseală și anorexie. Nu a observat edeme ale extremităților inferioare. Istoricul medical este semnificativ pentru hemofilia A diagnosticată din copilărie, cu hemartroze recurente ale coatelor în trecut. A primit perfuzii cu factorul VIII în cea mai mare parte a vieții sale și a efectuat ultima injecție mai devreme în decursul acestei

Scanned with OKEN Scanner

127. (*Continuare*)
zile. TA este 85/45 mmHg, cu frecvență cardiacă 115 bătăi/min. Examinarea abdominală indică tensiune, cu semnul valului lichidian pozitiv. Hematocritul este 21%. Funcția renală și sumarul de urină sunt normale. Timpul de tromboplastină parțial activată este minim prelungit, INR este 2,7, trombocitele sunt normale. Care dintre următoarele este cel mai probabil să dea diagnosticul pentru cauza acestei sângerări GI?

A. Nivelul de activitate al factorului VIII
B. Testul pentru anticorpi anti-*Helicobacter pylori*
C. Antigenul de suprafață hepatitic B
D. ARN-ul viral hepatitic C
E. Angiograma mezenterică

128. Vă ocupați de un pacient cu suspiciune de coagulopatie intravasculară diseminată (CID). Pacientul are boală hepatică în stadiu terminal și așteaptă transplant hepatic; recent a fost internat în unitatea de terapie intensivă, cu peritonită bacteriană cu *Escherichia coli*. Suspectați CID pe baza unei noi sângerări gastrointestinale superioare, în situația scurgerii sângeli din locurile de venopuncție. Numărul trombocitelor este 43 000/μL, INR este 2,5, hemoglobina 6 mg/dL, iar valoarea D-dimeri este crescută la 4,5. Care este cea mai bună metodă de a deosebi între CID cu debut nou și boala hepatică cronică?

A. Hemocultura
B. Produșii de degradare a fibrinogenului crescuți
C. TTPa prelungit
D. Număr redus de trombocite
E. Analize de laborator seriate

129. Care dintre următoarele antibiotice inhibă sinteza peretelui celular?

A. Ciprofloxacina, metronidazolul și quinupristina/dalfopristina
B. Rifampicina, sulfamicina și clindamicina
C. Tetraciclina, daptomicina și azitromicina
D. Tobramicina, cloramfenicolul și linezolidul
E. Vancomicina, bacitracina și penicilina

130. Un student în vârstă de 23 de ani este internat în spital cu febră și noduli purulenți eritematoși, dureroși, pe antebraț. Este pasionat halterofil și, în afara depresiei tratate cu citalopram, a fost sănătos. Aceste leziuni au fost prezente de aproximativ o săptămână, iar medicul său de familie a încercat să-l trateze cu clindamicină ambulatoriu. După internare, a dezvoltat hipotensiune și dovada sindromului de răspuns inflamator sistemic, grăbind transferul către unitatea de terapie intensivă medicală. Aici, s-a inițiat dopamina, s-a administrat linezolid, iar hidrocortizonul și fludrocortizonul sunt

130. (*Continuare*)
date pentru posibilă insuficiență suprarenaliană, în contextul șocului septic. După 6 ore, dezvoltă delir agitat cu diaforeză, tahicardie, temperatură de 39,6°C și diaree. Examinarea relevă tremor, rigiditate musculară, hiperreflexie, clonus, în special în extremitățile inferioare. Care dintre următoarele interacțiuni intermedicamentoase este cauza cea mai probabilă a acestui sindrom clinic?

A. Citalopram-dopamină
B. Citalopram-linezolid
C. Dopamină-fludrocortizon
D. Dopamină-linezolid
E. Fludrocortizon-linezolid

131. Următoarele medicații antivirale sunt corect potrivite cu efectul advers semnificativ, cu EXCEPȚIA:

A. Aciclovir – purpură trombocitopenică trombotică
B. Amantadină – anxietate și insomnie
C. Foscarnet – insuficiență renală acută
D. Ganciclovir – supresia măduvei osoase
E. Interferon – febră și mialgii

132. Care dintre următorii fungi este considerat dimorf:

A. *Aspergillus fumigatus*
B. *Candida glabrata*
C. *Cryptococcus neoformans*
D. *Histoplasma capsulatum*
E. *Rhizopus* spp.

133. Toate medicațiile antifungice următoare sunt disponibile în formă orală, cu EXCEPȚIA:

A. Caspofungin
B. Fluconazol
C. Griseofulvin
D. Itraconazol
E. Posaconazol
F. Terbinafină

134. Toate medicamentele antifungice următoare sunt aprobate pentru tratamentul fungemiei cu *Candida albicans*, cu EXCEPȚIA:

A. Caspofungin
B. Fluconazol
C. Micafungin
D. Posaconazol
E. Voriconazol

135. Testele diagnostice serice sau urinare utile clinic există pentru toate infecțiile invazive fungice următoare, cu EXCEPȚIA:

Scanned with OKEN Scanner

135. *(Continuare)*
A. Aspergiloză
B. Blastomicoză
C. Coccidioidomicoză
D. Criptococoză
E. Histoplasmoză

136. Un bărbat în vârstă de 64 de ani se prezintă la departamentul de urgență, acuzând dispnee și tumefacția feței. Fumează un pachet de țigări zilnic, de la vârsta de 16 ani. La examinarea fizică, are dispnee la un unghi de 45° sau mai puțin. Semnele vitale sunt: frecvență cardiacă 124 bătăi/min, TA 164/98 mmHg, frecvență respiratorie 28 respirații/min, temperatură 37,6°C, iar saturația oxigenului este 89% în aerul atmosferic. Pulsul paradoxal nu este prezent. Venele gâtului sunt dilatate și nu colabează în inspir. Este observată dilatația venoasă colaterală pe peretele toracic superior. Există edem facial și edem 1+ al extremităților membrelor superioare bilateral. Cianoza este prezentă. Există matitate la percuție și zgomote respiratorii diminuate în jumătatea inferioară a câmpului pulmonar drept. Dat fiind scenariul clinic, care ar fi cea mai probabilă constatare la examenul CT toracic?

A. O masă lezională centrală care obstruează bronhia principală dreaptă
B. O masă apicală mare care invadează peretele toracic și plexul brahial
C. Revărsat pericardic mare
D. Revărsat pleural masiv care conduce la opacifierea hemitoracelui drept
E. Ganglioni limfatici mediastinali măriți ce determină obstrucția venei cave superioare

137. În cazul de la întrebarea 136, terapia inițială a pacientului include următoarele, cu EXCEPȚIA:

A. Administrarea de furosemid la nevoie, pentru obținerea diurezei
B. Ridicarea capului patului la 45 de grade
C. Iradiere emergentă
D. Dietă hiposodată
E. Oxigen

138. O femeie în vârstă de 58 de ani, cu cancer de sân cunoscut în stadiul IV, se prezintă la departamentul de urgență cu incapacitatea de a-și mișca picioarele. A avut dureri de spate lombare în ultimele 4 zile și i-a fost dificil să se întindă. Nu există durere iradiată. Mai devreme azi, pacienta și-a pierdut abilitatea de a-și mișca picioarele. În plus, a avut incontinență urinară recentă. A fost diagnosticată anterior cu metastaze pulmonare și pleurale de la cancerul de sân, dar nu știa să aibă metastaze spinale sau cerebrale. Examinarea fizică confirmă absența mișcărilor în extremitățile inferioare

138. *(Continuare)*
bilateral, asociată cu scăderea până la absența sensibilității sub ombilic. Există tonus crescut și reflexe tendinoase profunde 3+ în extremitățile inferioare, cu adducție încrucișată. Tonusul sfincterului anal este scăzut, iar reflexul constrictor anal este absent. Care este cel mai important prim pas în managementul acestei paciente?

A. Administrarea de dexametazonă 10 mg *i.v.*
B. Consult neurochirurgical pentru decompresia spinală de urgență
C. Consult radioncologic pentru iradiere spinală
D. Realizarea IRM cerebrale
E. Realizarea IRM complete a măduvei spinării

139. Un bărbat în vârstă de 21 de ani este tratat cu chimioterapie de inducție, pentru leucemie limfoblastică acută. Numărul inițial de leucocite înainte de tratament a fost 156 000/μL. Următoarele complicații sunt așteptate în timpul tratamentului, cu EXCEPȚIA:

A. Leziune renală acută
B. Hipercalcemie
C. Hiperkalemie
D. Hiperfosfatemie
E. Hiperuricemie

140. Următoarele sunt importante pentru prevenirea acestor complicații, cu EXCEPȚIA:

A. Administrarea de alopurinol 300 mg/m^2 zilnic
B. Administrarea de lichide *i.v.* la un minimum de 3000 mL/m^2 zilnic
C. Alcalinizarea urinii la pH mai mare de 7 prin administrarea bicarbonatului de sodiu
D. Monitorizarea frecventă a elementelor chimice serice la fiecare 4 ore
E. Hemodializa profilactică înaintea inițierii chimioterapiei.

RĂSPUNSURI

1. Răspunsul este E.

(Cap. 1) Un clinician cu experiență ar trebui să fie capabil să obțină argumente semnificative privind cauza dispneei și tusei unui pacient prin examinarea pulmonară amănunțită. Wheezingul constituie cele mai frecvente zgomote cu tonalitate înaltă auscultate predominant în expir și este indicator de obstrucție a căilor respiratorii mici. Cea mai frecventă cauză de wheezing este astmul, care conduce la respirație șuierătoare polifonică, din cauza variabilității dinamice a obstrucției căilor respiratorii din câmpurile pulmonare. Totuși, multe alte boli cauzează wheezing, inclusiv insuficiența cardiacă

Scanned with OKEN Scanner

congestivă. Acest așa-numit „astm cardiac" este determinat de edemul peribronșiolar, care duce la îngustarea căilor respiratorii adiacente. Pe de altă parte, ronhusurile sunt cauzate de obstrucția căilor respiratorii medii și sunt sunete mai joase și mai aspre. Cea mai frecventă cauză a lor sunt secrețiile din căile respiratorii. Stridorul este un alt zgomot respirator, de obicei etichetat ca wheezing, dar este un indicator al obstrucției căilor repiratorii superioare. Când este comparat cu wheezingul asociat cu boala căilor respiratorii mici, stridorul este mai zgomotos în inspir, deși poate fi auzit și în timpul expirației.

Cracmentele (sau ralurile) se aud predominant în timpul inspirației și sunt considerate un semn al bolii pulmonare alveolare sau interstițiale. O varietate de boli, incluzând pneumonia, edemul pulmonar și orice cauze ale fibrozei pulmonare interstițiale, determină raluri. Unii medici încearcă să deosebească ralurile „umede" ale edemului pulmonar sau ale pneumoniei de cele „uscate" ale bolii pulmonare interstițiale. Totuși, aceasta nu este o constatare fiabilă. O metodă mai bună de a face diferența între cauzele alveolare și cele interstițiale ale ralurilor este testul prezenței egofoniei. Când este prezentă umplerea alveolară, sunetul „EEE" este auzit ca „AH"; totuși, în cazul bolii pulmonare interstițiale, sunetul „EEE" va fi menținut. Pectorilocvia șoptită va fi, de asemenea, intensificată în procesul de umplere alveolară, dar nu și în boala pulmonară interstițială.

Este important de remarcat lipsa zgomotelor respiratorii, dar poate fi cauzată de mulți factori, inclusiv boala pulmonară buloasă severă, emfizem, pneumotorax sau revărsat pleural.

2. Răspunsul este B.

(Cap. 1) Acest pacient prezintă dispnee cu debut subacut și examen fizic concondant cu revărsatul pleural. Matitatea la percuție poate fi observată în condensare, atelectazie și revărsat pleural. În condensare, transmisia vocală este crescută în expir, așa că se poate auzi pectorilocvie șoptită sau egofonie. Totuși, atât în revărsatul pleural, cât și în atelectazie, zgomotele respiratorii sunt diminuate și nu există creșterea transmisiei vocale. Deși acest pacient poate avea fie atelectazie, fie revărsat pleural, lipsa deviației traheale indică revărsat pleural. Atelectazia ar trebui să fie din mai multe segmente pentru a produce aceste manifestări și asemenea colaps semnificativ al căilor respiratorii ar cauza, în general, deviere traheală ipsilaterală. Medicul s-ar aștepta să găsească revărsat pleural pe radiografia toracică, și cel mai adecvat pas următor ar fi toracenteza, pentru a ajuta la diagnosticul etiologic și ameliorarea simptomatică. Antibioticele nu sunt indicate în lipsa simptomelor care sugerează infecția. Similar, în absența wheezingului sau a producției semnificative de spută, bronhodilatatoarele și aspirația profundă sunt puțin probabil utile. În cele din urmă, în managementul acestui pacient, poate fi indicată bronhoscopia, mai ales dacă există suspiciune de neoplazie; oricum, cea mai adecvată primă încercare de diagnostic este prin toracenteză.

3. Răspunsul este D.

(Cap. 2) Dificultatea respiratorie sau dispneea constituie o plângere frecventă de prezentare în asistența primară. Totuși, dispneea este un simptom complex, definit ca experiența subiectivă de disconfort respirator, care include componente ale factorilor fizici și psihosociali. A fost dezvoltat un corp de cercetare semnificativ cu privire la limbajul prin care un pacient descrie dispneea, cu anumiți factori mai frecvenți în boli specifice. Persoanele cu boli ale căilor respiratorii (astm, boală pulmonară obstructivă cronică [BPOC]) descriu deseori „sete" de aer, travaliu respirator crescut și senzația de a fi incapabili să tragă adânc aer în piept din cauza hiperinflației. În plus, persoanele cu astm se plâng deseori de constricție toracică. Persoanele cu cauze cardiace ale dispneei descriu, de asemenea, senzație de constricție toracică și „sete" de aer, dar nu au aceeași senzație de a fi incapabili să tragă adânc aer sau de travaliu respirator crescut. O anamneză atentă va duce, de asemenea, la indicii suplimentare cu privire la cauza dispneei. Dispneea nocturnă se observă în insuficiența cardiacă congestivă sau astm și ortopneea este raportată în insuficiența cardiacă, slăbiciune diafragmatică și astm provocat de reflux esofagian. În discuția despre dispneea de efort, este important să se evalueze dacă dispneea este cronică și progresivă sau episodică. În timp ce dispneea episodică este mai frecventă în ischemia miocardică și astm, BPOC și boala pulmonară interstițială se prezintă cu dispnee persistentă. Platipneea este o prezentare rară a dispneei, în care un pacient este dispneic în ortostatism și simte ameliorare când se întinde. La examinarea fizică a unui pacient cu dispnee, medicul ar trebui să observe abilitatea acestuia de a vorbi și folosirea mușchilor respiratori accesori sau preferința pentru poziția trepied. Ca parte a semnelor vitale, pulsul paradoxal poate fi măsurat cu o valoare mai mare de 10 mmHg, frecvent în astm și BPOC. Pulsul paradoxal mai mare de 10 mmHg poate, de asemenea, să apară în tamponada pericardică. Examenul pulmonar poate demonstra scăderea excursiei diafragmatice, raluri sau wheezing care permit determinarea cauzei dispneei. În continuare, se pot efectua testare funcțională pulmonară, radiografie toracică, CT toracică, electrocardiografie, ecocardiografie, sau test de efort, printre altele, pentru a stabili cauza dispneei.

4. Răspunsul este C.

(Cap. 3) Tusea cronică este una dintre cele mai frecvente cauze de trimitere la specialiștii pneumologi, alergologi și ORL-iști și este deseori întâlnită în asistența primară. O tuse este clasificată drept cronică dacă persistă mai mult de 8 săptămâni și are o gamă largă de diagnostice diferențiale, incluzând boli cardiace, pulmonare, ale căilor respiratorii superioare și gastrointestinale. Anamneza inițială și examinarea fizică sunt importante în fur-

Scanned with OKEN Scanner

nizarea de indicii asupra potențialei etiologii, în special în cazul radiografiei toracice și examinării normale. Cele mai frecvente cauze ale tusei cronice la o persoană de altfel normală sunt astmul, varianta tusivă, boala de reflux gastroesofagian, picurarea postnazală și medicamentele. La acest pacient sunt indicii care ar trebui să conducă la suspiciunea de astm tusiv (tusigen) ca potențială cauză. Astmul se poate prezenta doar cu tuse. Deși mai frecvent la copii, se poate prezenta în acest fel și la adulți. Acest pacient are triggeri care includ aerul rece și efortul, ambele putând conduce la bronhoconstricție accentuată. În plus, echilibrul parasimpatic-simpatic favorizează bronhoconstricția, mai accentuată în primele ore ale dimineții, cu tuse târziu în noapte. Deși spirometria care demonstrează obstrucția reversibilă a căilor aeriene este tipic prezentă în cazul astmului, astmul are variabilitate clinică semnificativă și funcția pulmonară variază în timp. La acest pacient, spirometria este normală și răspunsul bronhodilatator este insuficient pentru a diagnostica reversibilitatea, care necesită un răspuns de cel puțin 12% și o creștere de cel puțin 200 mL fie a volumului expirator forțat în 1 secundă (VEMS), fie a capacității vitale forțate (CVF). Pentru a stabili diagnosticul în mod definitiv, demonstrarea scăderii VEMS de cel puțin 20% la testul de bronhoprovocare cu metacolină ar fi suficientă, în acest scenariu clinic, pentru diagnosticul de astm și ar fi sigură la acest pacient cu funcție pulmonară normală la început. O abordare alternativă ar fi tratamentul empiric cu corticosteroizi inhalatori, dat fiind istoricul clinic.

În multe cazuri, cauza tusei cronice este multifactorială. Acest pacient are simptome minore de rinită alergică, care poate fi un factor de contribuție. Pot fi, de asemenea, necesari corticosteroizi nazali, dat fiind triggerii raportați, dar nu ar fi unicul tratament. Pacientul nu are un istoric care să sugereze boală de reflux gastro-esofagian, care poate fi clinic silențioasă. Dacă tusea nu se ameliorează cu tratament pentru astm, ar putea fi indicate medicamentele antiacide. În cele din urmă, un număr crescut de adulți sunt infectați cu *Bordetella pertussis*, din cauză că imunitatea individuală dispare la maturitate și mai mulți părinți aleg să renunțe la vaccinarea copiilor. În acest scenariu, pacientul are un istoric tipic de infecție a căilor respiratorii superioare, cu tuse puternică în debutul bolii. Când boala a progresat spre faza de recuperare, diagnosticul este pus în mod tipic prin serologie, iar cultura nu este utilă.

5. Răspunsul este A.

(Cap. 3) Hemoptizia este un simptom relativ frecvent, care determină un grad semnificativ de suferință la pacient. La cele mai multe persoane, hemoptizia este ușoară și autolimitată, în ciuda anxietății pe care o cauzează. La nivel mondial, tuberculoza rămâne cea mai frecventă cauză a hemoptiziei. Totuși, în Statele Unite, cea mai frecventă cauză de hemoptizie este bronșita acută de etiologie virală sau bacteriană. Dată fiind natura acută a bolii și gradul redus al hemoptiziei, prezentarea acestui pacient ar fi cea mai concordantă cu diagnosticul de bronșită acută. Agenții antiplachetari sau anticoagulanți pot crește riscul de hemoragie, dar nu sunt suficienți în absența cauzei principale care a declanșat hemoptizia. Mai mult de atât, acești agenți sunt tipic asociați mai degrabă cu lezarea subiacentă alveolară decât cu cea a căilor respiratorii. Cei mai mulți pacienți care se confruntă cu hemoptizie se tem de cancer pulmonar, care se poate prezenta cu hemoptizie acută, dar relatarea pacientului despre sputa primară cu striuri sangvine ar face puțin probabil acest lucru, în special în fața radiografiei toracice normale. Abcesele pulmonare se prezintă rareori cu hemoptizie, manifestarea tipică fiind cea a unei boli prelungite.

6. Răspunsul este E.

(Cap. 3) Hemoptizia potențial letală este o urgență medicală. Definirea *hemoptiziei masive* poate fi dificilă, dar, în general, ar trebui văzută ca orice cantitate de hemoptizie care poate duce la obstrucția căilor aeriene, deoarece majoritate pacienților care decedează prin hemoptizie mor din cauza asfixierii și obstrucției căilor respiratorii. Managementul imediat al hemoptiziei este stabilirea căilor respiratorii permeabile și identificarea locului hemoragiei. Pasul inițial este plasarea pacientului cu partea cu hemoragie într-o poziție dependentă. În cazul acestui pacient cu leziune cunoscută în lobul superior drept, el trebuie plasat cu partea dreaptă (nu stângă) într-o poziție dependentă. Pacientul ar trebui intubat cu cea mai largă sondă endotraheală, pentru a permite aspirarea adecvată. Imediat ce este disponibilă, montarea unei sonde endotraheale cu dublu lumen poate permite ventilația selectivă a plămânului fără hemoragie, oferind în același timp acces la continuarea aspirării de pe partea afectată. Cu siguranță, corectarea oricărei coagulopatii de bază ar fi importantă în managementul acestui pacient. Dacă metodele conservatoare nu stopează hemoragia, primul pas ar fi încercarea de embolizare a arterei hemoragice, dar, în cazuri rare, poate fi necesară intervenția chirurgicală urgentă.

7. Răspunsul este D.

(Cap. 4) Când un pacient se prezintă pentru evaluarea hipoxiei, este important de luat în considerare mecanismul de bază al hipoxiei pentru determinarea etiologiei. Cauzele primare ale hipoxiei sunt legate de boala respiratorie și includ nepotrivirea ventilație/perfuzie (V/Q), hipoventilația și șuntul intrapulmonar dreapta-stânga. Cauzele extrarespiratorii ale hipoxiei includ șunt intracardiac dreapta-stânga, hipoxie de altitudine, hipoxie anemică, hipoxie circulatorie și intoxicație cu monoxid de carbon. La acest pacient, mecanismul hipoxiei poate fi redus la două posibilități – șunt dreapta-stânga intrapulmonar versus intracardiac – destul de ușor, deoarece pacientul nu a reușit să corecteze hipoxia ca răspuns la administrare de oxigen 100%. Istoricul platipneei și ortodezoxiei sugerează că principala cauză este șuntul intrapulmonar mai

Scanned with OKEN Scanner

degrabă decât cel intracardiac. Descoperirea unui posibil nodul pulmonar pe radiografiile toracice în câmpurile pulmonare inferioare susține, de asemenea, cauza pulmonară a șuntului printr-o malformație arterio-venoasă, care poate apărea ca un nodul pulmonar pe radiografia toracică. Un șunt intracardiac dreapta-stânga este cauzat de malformații cardiace congenitale și sindromul Eisenmenger. Dacă există o cauză intracardiacă a șuntului, examenul cordului ar fi de așteptat să demonstreze un suflu și/sau dovada hipertensiunii pulmonare.

Nepotrivirea V/Q este cea mai frecventă cauză de hipoxie și rezultă din perfuzarea zonelor plămânului care primesc ventilație limitată. Exemple de nepotrivire V/Q includ astmul, boala pulmonară obstructivă cronică și embolia pulmonară. Hipoxia cauzată de nepotrivirea V/Q poate fi corectată cu oxigen suplimentar. Hipoventilația poate fi provocată de cauze multiple, incluzând depresie respiratorie acută sau insuficiență respiratorie cronică cu creșteri ale $PaCO_2$. Hipoxia cauzată de hipoventilație poate fi, de asemenea, corectabilă cu oxigen, dar frecvent are gradientul alveolo-arterial al oxigenului normal.

Cauzele extrarespiratorii ale hipoxiei sunt mai puțin frecvente. Hipoxia de altitudine mare devine evidentă când persoana călătorește la altitudini peste 3000 m. Hipoxia anemică nu este asociată cu scăderea $PaCO_2$, dar reducerea hemoglobinei cauzează scăderea capacității de transport a oxigenului în sânge și hipoxie tisulară relativă, dacă este severă. Hipoxia circulatorie se referă la hipoxia tisulară produsă din cauza debitului cardiac scăzut, care conduce la o mai mare extracție tisulară a oxigenului. Ca rezultat, presiunea parțială venoasă a oxigenului este redusă și există un gradient arterio-venos mixt al oxigenului crescut.

8. Răspunsul este C.

(Cap. 4) În evaluarea cianozei, primul pas este diferențierea cianozei centrale de cea periferică. În cianoza centrală, deoarece etiologia este fie saturația scăzută a oxigenului, fie hemoglobina anormală, constatările fizice includ colorație albăstruie atât a mucoaselor, cât și a tegumentului. Prin contrast, cianoza periferică este asociată cu saturație normală a oxigenului, dar scădere a fluxului sangvin și fracția de extracție a oxigenului din sânge crescută; ulterior, constatările fizice sunt prezente doar pe tegumente și la extremități, mucoasele sunt evitate. Cianoza periferică este în mod normal cauzată de expunerea la frig, cu vasoconstricție la degete. O fiziologie similară se găsește în fenomenul Raynaud. Boala vasculară periferică și tromboza venoasă profundă au ca rezultat încetinirea fluxului sangvin și creșterea extracției oxigenului, cu cianoză subsecventă. Methemoglobinemia cauzează hemoglobină anormală care circulă sistemic. Prin urmare, cianoza asociată cu această boală este sistemică. Alte cauze frecvente ale cianozei centrale includ boală pulmonară severă cu hipoxemie, șunt intracardiac dreapta-stânga și malformații arterio-venoase pulmonare.

9. Răspunsul este B.

(Cap. 5) Capacitatea reziduală funcțională pulmonară se referă la volumul de aer ce rămâne în plămâni după un ciclu respirator normal. Acest volum de aer reprezintă punctul în care reculul exterior al peretelui toracic este în echilibru cu reculul elastic interior al plămânilor. Plămânii ar rămâne la acest volum dacă nu ar fi acțiunea mușchilor respiratori. Capacitatea reziduală funcțională este formată din două volume pulmonare: volumul expirator de rezervă și volumul rezidual. Volumul expirator de rezervă reprezintă volumul adițional de aer care poate fi expirat din plămâni atunci când sunt acționați mușchii respiratori ai expirației. Volumul rezidual este volumul de aer ce rămâne în plămân după o expirație completă și este determinat de presiunea de închidere a căilor respiratorii mici.

10. Răspunsul este D.

(Cap. 5) Acest pacient se prezintă cu dispnee subacută, stridor și obstrucția fluxului respirator, concordante cu diagnosticul de stenoză subglotică legată de ventilația mecanică prelungită anterioară. Acesta este confirmat prin constatarea obstrucției fixe pe bucla flux-volum. Buclele flux-volum sunt derivate din spirometrie. După un efort inspirator maxim de la volumul rezidual, o persoană forțează volumul maxim de aer din plămâni și fluxurile rezultate sunt reprezentate în funcție de volum. Prin convenție, inspirația este pe porțiunea inferioară a curbei și expirația pe porțiunea superioară. Există tipare caracteristice ale obstrucției fluxului de aer, care pot fi evaluate prin examinarea acestei curbe. Obstrucția centrală fixă a fluxului de aer conduce la aplatizarea buclei flux-volum atât în inspirație, cât și în expirație, dându-i aspectul caracteristic de cutie la acest pacient. Exemple de obstrucție fixă a fluxului aerian includ stenoză traheală și tumoră obstructivă a căilor aeriene centrale. Alte tipare ale obstrucției căilor respiratorii mari sunt obstrucția intratoracică variabilă și obstrucția extratoracică variabilă. În aceste situații, aplatizarea curbei flux-volum are loc doar pe o componentă a buclei flux-volum și tiparul de aplatizare poate fi explicat prin modificările dinamice ale presiunii care afectează traheea. O obstrucție intratoracică variabilă cauzează aplatizarea curbei flux-volum doar în expir. În timpul inspirației, presiunea pleurală este mai negativă decât presiunea traheală și traheea rămâne permeabilă la flux. Totuși, când presiunea pleurală crește în expir față de presiunea traheală, există colabarea traheei și aplatizarea curbei flux-volum. Un exemplu de obstrucție intratoracică variabilă este traheomalacia. Prin constrast, defectul extratoracic variabil duce la aplatizarea buclei flux-volum în inspir, dar nu în expir. Presiunea relevantă care acționează asupra fluxului de aer din trahee în cazul obstrucției extratoracice este presiunea atmosferică. În timpul inspirației, presiunea traheală scade sub presiunea atmosferică, conducând la compromiterea fluxului de aer și aplatizarea caracteristică a buclei flux-volum. Totuși,

Scanned with OKEN Scanner

presiunea traheală crește peste cea atmosferică în timpul expirației, determinând o curbă expiratorie normală.

11. Răspunsul este B.

(Cap. 5) Sarcina este un factor de risc cunoscut pentru boala tromboembolică venoasă și aceasta ar trebui suspectată la oricare pacientă însărcinată care se prezintă cu dispnee acută. Determinarea necesității testării ulterioare la o gravidă ar trebui să ia în calcul riscul potențial de expunere a fătului la radiații. Din păcate, semnele și simptomele embolismului pulmonar sunt deseori nespecifice. Majoritatea radiografiilor toracice sunt normale și tahicardia sinusală poate fi singura constatare pe electrocardiogramă. În plus, la pacienta însărcinată, dispneea este frecventă din cauza unei varietăți de factori, incluzând dimensiunea crescută a uterului și efectul progesteronului de stimulant respirator central. Gazometria arterială normală în sarcină arată alcaloză respiratorie cronică, cu variația pH-ului până la 7,47 și $PaCO_2$ între 30 și 32 mmHg. Calcularea gradientului alveolo-arterial (gradient A-a) poate fi utilă în această situație. Este ușor să fii păcălit de valorile normale ale saturației oxigenului și presiunii parțiale a oxigenului, dar gradientul A-a poate fi în continuare crescut în prezența alcalozei respiratorii. Pentru a calcula gradientul A-a, trebuie mai întâi calculată tensiunea oxigenului alveolar, cu ajutorul ecuației gazelor alveolare de mai jos:

$PaO_2 = PiO_2 - (PaCO_2/R)$ unde
PiO_2 = presiunea parțială a oxigenului inspirat
$= FiO_2 \times (P_{atm} - PH_2O)$ și
R = coeficient respirator = producerea de dioxid de carbon/consumul de oxigen = – 0,8

La acest pacient, calculul $PaO_2 = (0,21 \times [760 - 47]) - (26/0,8) = 117,23$ mmHg. În același timp, presiunea parțială arterială a oxigenului măsurată era 85. Astfel, gradientul A-a este crescut la 32 mmHg și ar trebui să grăbească medicul să facă investigații suplimentare pentru embolie pulmonară. Alegerea testului pentru diagnosticarea embolismului pulmonar la pacientele însărcinate este de cele mai multe ori angiografia CT pulmonară, deși poate fi folosită și scintigrafia ventilație-perfizie.

12. Răspunsurile sunt 1. C; 2. B; 3. D; 4. A.

(Cap. 5) Funcția ventilatorie poate fi ușor determinată prin măsurarea volumelor pulmonare și raportului VEMS/CVF. Un raport VEMS/CVF scăzut diagnostichează boală pulmonară obstructivă. Alternativ, volumele pulmonare scăzute, în special CPT scăzută și ocazional VR scăzut, diagnostichează boală pulmonară restrictivă. Ca urmare a sechestrării aerului din boala pulmonară obstructivă, CPT este deseori crescută, iar VR poate fi, de asemenea, crescut. CV este redusă proporțional. PIM măsoară forța musculară respiratorie și este scăzută la pacienții cu boală neuromusculară. Astfel, miastenia gravis va produce volume pulmonare mici și PIM scăzută, în timp ce pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică vor avea forță musculară normală și PIM subsecventă normală, dar CPT și VR scăzute. În unele cazuri de boală pulmonară parenchimatoasă restrictivă, creșterea reculului elastic conduce la mărirea raportului VEMS/CVF.

13. Răspunsul este C.

(Cap. 5) La acest pacient care se prezintă cu pneumonie multilobară, hipoxemia nu se corectează odată cu creșterea concentrației de oxigen inspirat. Incapacitatea de a învinge hipoxemia sau de a realiza creșterea importantă a PaO_2 odată cu creșterea fracției de oxigen inspirat la 1 definește șuntul din punct de vedere fiziologic. Șuntul apare când sângele dezoxigenat este transportat spre cordul stâng și circulația sistemică fără a avea capacitatea de a se oxigena. Cauzele șuntului includ colaps alveolar (atelectazie), proces de umplere intraalveolară, malformații vasculare intrapulmonare sau boală cardiacă structurală ce conduce la șunt dreapta-stânga. În acest caz, pacientul are pneumonie multilobară, ce determină alveole neperfuzate, dar incapabile să participe la schimbul de gaze, deoarece sunt pline cu puroi și exsudat inflamator. Sindromul de detresă respiratorie acută este o altă cauză frecventă a șuntului. Nepotrivirea ventilație-perfuzie este cauza cea mai frecventă de hipoxemie și rezultă atunci când există unități alveolare cu rapoarte ventilație/perfuzie mici, care nu oxigenează complet sângele perfuzat. Când sângele este reîntors în cordul stâng, sângele slab oxigenat se amestecă cu sângele din unitățile alveolare normale. Hipoxemia rezultantă este mai puțin severă decât în șunt și poate fi corectată prin creșterea concentrației de oxigen inspirat. Hipoventilația cu sau fără alte cauze de hipoxemie nu este prezentă în acest caz, deoarece $PaCO_2$ este mai mică de 40 mmHg, indicând hiperventilație. Acidoza prezentă în acest caz are mai degrabă o sursă metabolică decât una pulmonară. Din cauză că pacienta este paralizată, ea este incapabilă să-și crească frecvența respiratorie peste cea stabilită pentru a compensa acidoza metabolică.

14. Răspunsul este D.

(Cap. 6) Acest pacient se prezintă cu o boală ușor progresivă, manifestată prin dispnee de efort, tuse uscată, hipocratism digital și prezența ralurilor la examinare. În plus, testele funcționale pulmonare demonstrează boală pulmonară restrictivă. Acest scenariu este caracteristic pentru o persoană cu boală pulmonară interstițială, cel mai frecvent fibroză pulmonară idiopatică la persoane de această vârstă. Ar trebui obținută o anamneză mai amănunțită pentru a determina dacă există oricare alte expuneri sau simptome ce ar putea identifica alte cauze ale bolii pulmonare interstițiale. Următorul pas în evaluarea acestui pacient este tomografia computerizată cu rezoluție mare (HRCT) a toracelui. Tehnica cu rezoluție mare pentru imagistica CT presupune imagini transversale la aproximativ 1-2 mm, mai subțiri decât obișnuitul

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

7-10 mm. Aceasta creează detalii mai vizibile și este deosebit de utilă pentru recunoașterea modificărilor subtile ale interstițiului și căilor respiratorii mici, incluzând boală pulmonară interstițială, bronșiolită și bronșiectazie. Bronhoscopia cu biopsie transbronșică nu furnizează în mod tipic detaliul necesar pentru a diagnostica adecvat boala pulmonară interstițială. Ea poate fi luată în considerare dacă există caracteristici speciale la HRCT care ar sugera un diagnostic alternativ. Totuși, în cele mai multe cazuri, diagnosticul histopatologic de boală pulmonară interstițială necesită biopsie pulmonară chirurgicală pentru a oferi un diagnostic definitiv. Simptomele acestui pacient nu sugerează boala coronariană sau insuficiență cardiacă congestivă. Astfel, ecocardiografia și testul nuclear de stres nu sunt indicate.

CT a evoluat de-a lungul anilor în a oferi mai multe tehnici diferite, utile într-o varietate de circumstanțe. Imagistica CT standard este mult mai folositoare pentru evaluarea și stadializarea maselor pulmonare. CT elicoidală necesită ca pacientul să își țină respirația o singură dată și oferă colectare continuă de date, cu îmbunătățirea contrastului sporit și o colimare mai subțire. Odată ce datele sunt obținute, imaginile pot fi reconstruite în alte perspective, inclusiv în plan sagital și coronal, precum și în reprezentări volumetrice 3D. O utilizare recentă a acestor tehnologii este în cazul „bronhoscopiei virtuale", pentru a ajuta în planificarea și efectuarea bronhoscopiei. CT multidetector poate obține mai multe felii într-o singură rotație, care sunt mai subțiri decât cele obișnuite. CT multidetector sunt folosite la efectuarea angiogramei CT pulmonare.

15. Răspunsul este E.

(Cap. 8) Pacienta din acest scenariu clinic se prezintă cu simptome tipice de astm, incluzând dispnee și wheezing. De asemenea, ea manifestă dovezi de atopie, cel mai frecvent factor de risc în dezvoltarea astmului, cu sensibilitate la alergenii din aer și la pisici. În plus, are istoric de rinită alergică și eczemă, ambele fiind frecvent observate la persoanele cu astm. Într-adevăr, peste 80% din pacienții cu astm au un diagnostic concomitent de rinită alergică. Atopia este prezentă la 40-50% din populația țărilor bogate, dar numai o mică parte dintre aceste persoane dezvoltă astm. Multe studii au arătat o predispoziție genetică prin intermediul istoricului familial și screeningului întregului genom, dar nici măcar un singur profil genetic nu a arătat valoare predictivă pozitivă mare. Global, prevalența astmului în țările dezvoltate a crescut în ultimii 30 de ani, dar recent s-a stabilizat la o prevalență de aproximativ 15% la copii și 10-12% la adulți. Decesele din cauza astmului rămân rare și au scăzut în ultimele decade. În anii 1960, decesele prin astm au crescut din cauza excesului de medicamente beta-agoniste cu acțiune de scurtă durată. Totuși, de la introducerea corticosteroizilor inhalatori ca terapie de întreținere, decesele au scăzut. Factorii de risc pentru astmul fatal includ folosirea frecventă a inhalatoarelor de salvare, lipsa terapiei cu corticosteroizi inhalatori și spitalizări anterioare pentru astm. Interesant, severitatea bolii per ansamblu nu variază semnificativ la un anumit pacient pe parcursul bolii. Persoanele cu astm ușor continuă, de obicei, să aibă astm ușor, în timp ce acelea cu boală severă se prezintă cu boală severă. Diagnosticul de astm se poate face prin demonstrarea obstrucției fluxului de aer cu reversibilitate semnificativă la administrarea de bronhodilatatoare. În acest caz, raportul VEMS/CVF este scăzut la 70%, ceea ce este puțin. În plus, VEMS crește cu 12,4% și 230 mL. Acesta îndeplinește criteriile de reversibilitate la bronhodilatatoare prin creșterea de cel puțin 200 mL și 12%. Testul de bronhoprovocare cu metacolină poate fi luat în considerare la persoanele suspecte de astm, dar cu teste funcționale pulmonare normale.

16. Răspunsul este B.

(Cap. 8) Histopatologia astmului a fost în mare măsură determinată prin examinarea biopsiilor bronșice ale pacienților cu astm, precum și a plămânilor celor decedați din cauza astmului. Aceste modificări morfopatologice sunt concentrate în jurul căilor respiratorii, cu evitarea spațiilor alveolare. Căile aeriene sunt infiltrate cu eozinofile, limfocite T activate și mastocite activate din mucoasă. Totuși, gradul de inflamație nu se corelează cu severitatea astmului. O altă constatare comună la toți astmaticii și la persoanele cu bronșită eozinofilică este îngroșarea membranei bazale, din cauza depunerii de colagen subepitelial. Mușchii netezi ai căilor respiratorii sunt, de asemenea, hipertrofiați. Global, aceasta duce la îngroșarea peretelui căilor respiratorii, care poate prezenta și lichid edematos, în special la cei cu astm fatal. În cazurile de astm fatal, este, de asemenea, obișnuit să se găsească multiple căi respiratorii ocluzate cu dopuri mucoase. Totuși, boala este limitată la căile respiratorii și infiltrația spațiilor alveolare de către celule inflamatorii nu este întâlnită.

17. Răspunsul este E.

(Cap. 8) Intensificarea terapiei astmului ar trebui luată în considerare când un pacient continuă să aibă simptome după 3 luni de tratament adecvat. Simptomele care ar trebui luate în considerare când se determină dacă terapia astmului ar trebui amplificată includ prezența simptomelor zilnice, trezire nocturnă mai mult de o dată pe săptămână și limitări ale activității cotidiene. Medicii ar trebui să revizuiască și utilizarea inhalatoarelor de salvare, și funcția pulmonară când se ia decizia intensificării terapiei. În plus, folosirea chestionarelor standard de severitate a astmului, precum Scorul de Control al Astmului, ar putea fi de ajutor. Când se intensifică terapia în cazul astmului persistent ușor, următorul pas preferat în terapie este creșterea la doze medii de corticosteroizi inhalatori sau adăugarea unui beta-agonist cu durată de acțiune lungă. Totuși, o terapie alternativă care poate fi

luată în considerare este adăugarea de antagonist de leucotriene, doze mici de teofilină sau inhibitorul sintezei leucotrienelor zileuton, la doze mici de corticosteroizi inhalatori.

18. Răspunsul este C.

(Cap. 8) Metoda preferată în diagnosticarea astmului este demonstrarea la spirometrie a obstrucției fluxului de aer, cel puțin parțial reversibilă. Aceasta este demonstrată în varianta C prin raportul VEMS/CVF scăzut, VEMS scăzut și creșterea semnificativă a VEMS după administrarea de albuterol. Ca o persoană să fie luată în considerare ca rectivă la bronhodilatatoare, trebuie să resimtă o creștere fie a VEMS, fie a CVF de cel puțin 200 mL și 12%. Varianta A descrie o persoană cu sindrom de tuse postvirală, ce poate persista câteva săptămâni ca urmare a unei infecții virale a tractului respirator superior. Varianta B descrie o persoană cu bronhoconstricție indusă la efort (BIE), care, în absența altor simptome care să sugereze astm, nu ar trebui diagnosticată drept astm. În BIE izolată lipsește inflamația căilor respiratorii caracteristică astmului și nu progresează spre astm. Deși se estimează că 80-90% din persoanele cu astm au BIE, multe din cele cu BIE nu au și astm. BIE este cauzată de hiperventilație cu inhalare de aer rece și uscat, care conduce la bronhospasm. Varianta D descrie o persoană cu astm ocupațional, apărut după lucrul cu animalele în laboratorul medical, timp de mulți ani. Simptomele caracteristice astmului ocupațional sunt cele care apar doar la locul de muncă și se îmbunătățesc în weekenduri sau vacanțe. Varianta E descrie un pacient cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC). În cazul BPOC, 25-48% din persoane pot demonstra hiperreactivitate în răspunsul la metacolină.

19. Răspunsul este D.

(Cap. 8) Diminuarea terapiei astmului poate fi luată în considerare când o persoană a fost stabilă clinic timp de 3-6 luni. Factorii care demonstrează controlul adecvat al astmului includ simptome diurne de două sau mai puține ori săptămânal, simptome nocturne de două sau mai puține ori lunar, folosirea inhalatorului de salvare de două sau mai puține ori săptămânal, VEMS sau rata debitului expirator de vârf cel puțin 80% din recordul personal ori control adecvat prin chestionare validate de control al astmului precum Testul de Control al Astmului (ACT) sau Chestionarul de Evaluare a Terapiei Astmului. Când se diminuează terapia, este important să se revizuiască medicația și dozajele. Acestui pacient i s-au administrat doze mici de corticosteroizi inhalatori și un beta-agonist cu durată de acțiune lungă. În acest punct, cel mai bun curs al terapiei este să se oprească administrarea beta-agonistului cu durată lungă de acțiune salmeterol. Deoarece doza de fluticazonă pe care pacientul o primește este deja la dozaj mic, nu ar fi recomandată scăderea suplimentară și nu este niciodată adecvat tratamentul doar cu beta-agonist cu durată lungă de acțiune, fără corticosteroizi inhalatori. Într-un studiu clinic mare, mortalitatea din cauza astmului a crescut la persoanele tratate cu beta-agoniști cu acțiune de lungă durată în absența terapiei cu corticosteroizi inhalatori. Nu este indicată adăugarea altei medicații deoarece pacientul demonstrează un bun control al astmului.

20. Răspunsul este D.

(Cap. 8) Omalizumab este un anticorp de blocare ce se leagă de imunoglobulina circulantă E (IgE) și o neutralizează, pentru a inhiba reacțiile mediate de IgE. Terapia cu omalizumab poate fi luată în considerare pentru tratamentul ambulatoriu al astmului sever și persistent care necesită doze mari de corticosteroizi inhalatori, în prezența sensibilității la un aeroalergen. În studiile clinice, s-a demonstrat că tratamentul cu omalizumab scade numărul exacerbărilor în experiențe individuale și majoritatea persoanelor sunt, de asemenea, capabile să scadă cantitatea utilizată de corticosteroizi orali sau inhalatori. Creșteri ale IgE serice sunt frecvent observate la pacienții astmatici și omalizumab poate fi luat în considerare la persoanele ale căror IgE variază între 30 și 700 UI/L. Totuși, producătorul nu recomandă terapia cu omalizumab la creșteri marcate de IgE (>700 IU/L). Este administrat la fiecare 2-4 săptămâni sub formă de injecție, care poate fi efectuată la cabinet deoarece reacțiile anafilactice pot apărea rar. Dacă o persoană se confruntă cu o exacerbare a astmului, omalizumab este în mod obișnuit întrerupt. Totuși, nu este necesar să se normalizeze funcția pulmonară sau să se întrerupă tratamentul cu steroizi orali înainte de începerea terapiei cu omalizumab.

21. Răspunsul este C.

(Cap. 9) Acest pacient are o prezentare acută cu infiltrații pulmonare și revărsat pleural, ambele cu procentaj crescut de eozinofile. În SUA, reacțiile la medicamente sunt cele mai frecvente cauze ale infiltratelor pulmonare cu eozinofilie (sindromul IPE) și printre medicamentele care pot cauza eozinofilie, nitrofurantoin este cel mai comun. Nitrofurantoin este cunoscut drept cauza a două tipuri de reacții pulmonare la medicamente. Reacția acută la acest medicament are loc de la câteva ore până la câteva zile de la începerea tratamentului. Pacienții prezintă tuse uscată, dispnee și febră. Radiografia toracică arată infiltrate bilaterale. Într-o minoritate de cazuri este observat revărsat pleural. Numărătoarea diferențiată a celulelor arată eozinofilie atât în lichidul pleural, cât și în cel de lavaj bronhoalveolar. Tratamentul eozinofiliei pulmonare asociate cu nitrofurantoin constă, în primul rând, în stoparea medicației. În cazuri severe, pot fi folosiți și corticosteroizii orali, dar aceștia nu înlocuiesc necesitatea întreruperii tratamentului cu nitrofurantoin. În mod normal, în tratamentul eozinofiliei pulmonare legate de medicamente nu sunt necesare doze mari de steroizi. Deși infecțiile pulmonare pot cauza eozinofilie

Scanned with OKEN Scanner

pulmonară, acest pacient are evoluție în timp și prezentare tipice pentru boala pulmonară asociată cu nitrofurantoin. Așadar, nu ar trebui așteptate culturile înainte de a recomanda stoparea tratamentului cu nitrofurantoin. Multe medicamente au fost asociate cu reacții pulmonare eozinofilice. Pe lângă nitrofurantoin, includ și sulfonamide, AINS, peniciline, tiazide, antidepresive triciclice, hidralazină și clorpropamidă. Levotiroxina nu este totuși cunoscută că ar cauza vreo boală pulmonară. Atât hipo-, cât și hipertiroidismul pot fi asociate cu revărsate pleurale ale bolii primare sau ale insuficienței cardiace asociate. Totuși, ele nu sunt asociate cu boală pulmonară eozinofilică și nu este indicată ajustarea dozei de levotiroxină.

22. Răspunsul este C.

(Cap. 10) Mezoteliomul este o boală malignă rară a pleurei sau peritoneului, cu aproape toate cazurile asociate cu expunerea la azbest. Este de remarcat faptul că expunerea la azbest poate părea aproape minimă, dar totuși conferă risc semnificativ. S-a demonstrat că expunerile cu durată mai mică de 1-2 ani sau cele care au avut loc cu peste 40 de ani în urmă conferă un risc crescut de mezoteliom. Deși fumatul în asociere cu expunerea la azbest crește de mai multe ori riscul de cancer pulmonar, nu există risc adițional sau exponențial de mezoteliom la fumători. Mezoteliomul se prezintă de cele mai multe ori cu revărsat pleural unilateral persistent, care poate masca tumora pleurală subiacentă. Totuși, pleura poate fi difuz îngroșată. Chiar și în caz de revărsate mari, pe radiografia toracică nu este vizibilă nicio deplasare mediastinală, deoarece îngroșarea pleurală asociată cu boala duce la o dimensiune fixă a cavității toracice și la restricție toracică. Cea mai dificilă dilemă de diagnostic la acești pacienți este diferențierea mezoteliomului de carcinomul pulmonar metastatic (de obicei adenocarcinom), deoarece mulți prezintă risc pentru ambele tumori și cancerul pulmonar este de departe cea mai frecventă neoplazie observată la persoanele cu expunere la azbest și fumătoare. Citologia lichidului pleural nu este adecvată pentru diagnosticarea majorității persoanelor cu mezoteliom, probele fiind pozitive pentru boală la mai puțin de 50% din ele. Cel mai adesea, este necesară toracoscopia video-asistată, pentru a vizualiza direct suprafețele pleurale și a preleva direct probe de biopsie. Din nefericire, nu există niciun tratament eficace pentru mezoteliom și majoritatea pacienților decedează din cauza extensiei locale a bolii.

23. Răspunsul este E.

(Cap. 10) Silicoza rezultă din inhalarea dioxidului de siliciu liber (sau cuarț cristalin) și este asociată cu mineritul, tăierea pietrei, lucrul în turnătorie și exploatarea în carieră. Forma cronică a silicozei a fost asociată cu risc crescut pentru o varietate de boli. Dioxidul de siliciu este cunoscut a fi citotoxic pentru macrofagele alveolare și plasează astfel pacienții la risc crescut de infecții pulmonare bazate pe imunitatea celulară, incluzând *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterii atipice și fungi. În plus, silicoza este asociată cu dezvoltarea de afecțiuni ale țesutului conjunctiv precum artrită reumatoidă cu noduli reumatoizi (sindromul Caplan) și sclerodermie. În cele din urmă, dioxidul de siliciu este listat ca un probabil carcinogen pulmonar.

24. Răspunsul este D.

(Cap. 10) Bolile pulmonare ocupaționale au fost asociate cu o mare gamă de expuneri organice și anorganice la locul de muncă și clinic pot varia de la, în primul rând, afecțiune a căilor respiratorii până la fibroză pulmonară progresivă. La evaluarea unui pacient pentru un nou diagnostic pulmonar, este important să se efectueze anamneza ocupațională detaliată, pentru a determina dacă există vreo posibilitate ca profesia pacientului să cauzeze sau să perpetueze procesul bolii. Sindroamele clinice specifice sunt asociate cu expuneri clinice bine definite. Pulberile anorganice includ azbest, dioxid de siliciu, praf de cărbune, beriliu și o varitate de alte metale. Azbestul și dioxidul de siliciu sunt printre cele mai frecvente expuneri. Expunerea la azbest este asociată cu mineritul, construcțiile și reparația navelor. În zonele în apropierea cărora au avut loc exctracții de azbest, populația generală a arătat un risc crescut de boli pulmonare legate de azbest. Din punct de vedere clinic, expunerea la azbest este asociată cu o gamă de sindroame clinice, incluzând azbestoză, plăci pleurale benigne și revărsate pleurale, cancer pulmonar și mezoteliom. Expunerea la dioxid de siliciu este frecventă în rândul minerilor, cioplitorilor în piatră și persoanelor implicate în sablare și exploatarea în carieră. O varietate de sindroame clinice pot apărea la expunerea la dioxid de siliciu, cea mai severă fiind fibroza masivă progresivă, cu noduli condensați în lobul superior, asemănători unor mase (>1 cm). Extracția cărbunelui este, de asemenea, asociată cu un tablou clinic similar silicozei, și fibroză masivă progresivă. Beriliul este un metal ușor, bun conductor și utilizat în industria *high-tech*. Boala clasică asociată cu expunerea la beriliu este o afecțiune granulomatoasă cronică, similară clinic cu sarcoidoza. Alte metale pot produce oricare alte sindroame clinice. Sudorii de metale galvanizate, care utilizează oxid de zinc, sunt susceptibili de febra fumului de metal și se prezintă cu o boală acută autolimitată asemănătoare cu gripa. Pulberile organice care pot duce la boli pulmonare ocupaționale includ, printre multe altele, praful de bumbac, praful de cereale, chimicalele toxice și alte prafuri agricole. Măcinarea și prelucrarea bumbacului pot determina sindromul clinic numit bisinoză, care are caracteristici similare astmului. Multe dintre expunerile la pulberi organice conduc la pneumonită de hipersensibilitate. Exemplele de sindroame de pneumonită de hipersensibilitate legate de expunerea ocupațională includ plămânul fermierului, plămânul crescătorului de

Scanned with OKEN Scanner

porumbei și plămânul berarului (lucrătorului cu malț). În mod normal, un antigen specific poate fi identificat ca vinovat de dezvoltarea pneumonitei de hipersensibilitate. În plămânul fermierului, cea mai frecventă cauză sunt speciile de *Actinomyces* termofile, din fânul mucegăit.

25. Răspunsul este B.

(Cap. 8 și 10) Pacientul se prezintă cu simptome tipice de astm; totuși, simptomele se accentuează și acum necesită administrarea aproape constantă a steroizilor orali. Este de notat faptul că simptomele se agravează pe parcursul zilelor săptămânii și se ameliorează în weekenduri. Această descoperire sugerează că există o expunere pe parcursul săptămânii care ar putea declanșa astmul pacientului. Deseori, muncitorii cu materiale textile au astm, ca rezultat al inhalării particulelor. Primul pas în diagnosticarea triggerului astmului profesional este verificarea VEMS înainte și după primul schimb din săptămâna de lucru. Scăderea VEMS ar sugera o expunere ocupațională. Testele cutanate pentru alergii nu ar fi de natură să identifice expunerea relaționată cu munca. Deși, *A. fumigatus* poate fi asociat cu agravarea astmului de la aspergiloza bronhopulmonară alergică, aceasta nu ar avea ca rezultat fluctuația simptomelor pe parcursul săptămânii. Pacientul nu necesită testare ulterioară pentru diagnosticul de astm; așadar, provocarea cu metacolină nu este indicată. În cele din urmă, testul fiziologic de efort este utilizat, în general, pentru a diferenția între cauzele cardiace și cele pulmonare sau decondiționare ca etiologii pentru dispnee.

26. Răspunsul este D.

(Cap. 10) Pacientul se prezintă cu simptome pulmonare cu debut acut, incluzând wheezing, fără alte probleme medicale. El este fermier și de curând a manevrat fân. Prezentarea clinică și radiografia sunt concordante cu plămânul fermierului, o pneumonită de hipersensibilitate cauzată de *Actinomyces*. În cazul acestei boli, sporii de actinomicete din fânul mucegăit sunt înhalați și produc pneumonită de hipersensibilitate. Boala este întâlnită frecvent în perioadele ploioase, când sporii se multiplică. Pacienții se prezintă în general după 4-8 ore de la expunere cu febră, tuse și dispnee, fără wheezing. Radiografiile toracice arată deseori infiltrate neuniforme, bilaterale, frecvent în lobul superior. Istoricul expunerii va diferenția această boală de alte tipuri de pneumonie.

27. Răspunsul este A.

(Cap. 11) Pneumonia asociată asistenței medicale (PAAM) a apărut ca o nouă categorie de pneumonie, distinctă de pneumonia comunitară (PC), deoarece persoanele cu risc de PAAM au frecvent microorganisme rezistente la medicamente, tipic pneumoniei dobândite în spital (PDS). Au fost identificați mai mulți factori de risc pentru PAAM și organismele specifice sunt mai frecvent întâlnite în situații specifice. De exemplu, *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA) nu a fost asociat doar cu spitalizarea peste 48 de ore, ci și cu orice spitalizare mai lungă de două zile în ultimele 3 luni, precum și cu persoane care locuiesc în azile sau instituții de îngrijire extinsă, dializă cronică, tratament cu perfuzie la domiciliu, îngrijire la domiciliu sau cu un membru din familie cu o infecție rezistentă la medicamente. Tratamentul cu antibiotic în cele 3 luni precedente nu este asociat cu dezvoltarea MRSA ca o cauză a PAAM, dar este asociat cu *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacteriaceae* rezistent la multiple medicamente (multidrog rezistent – MDR) drept cauze ale PAAM.

28. Răspunsul este B.

(Cap. 11) Diagnosticul și tratamentul pneumoniei comunitare (PC) cuprind adesea o combinație de caracteristici clinice, radiografice și de laborator, pentru a determina cea mai probabilă etiologie și tratamentul. În cele mai multe cazuri de PC, tratamentul ambulatoriu este suficient și diagnosticul etiologic definitiv al organismului cauzal nu este necesar și nici cost-eficient. Totuși, diagnosticul ambulatoriu de PC are deseori nevoie de confirmare prin radiografie toracică, întrucât sensibilitatea și specificitatea constatărilor la examinarea fizică sunt de 58%, respectiv 67%. În plus, radiografia toracică poate identifica factori de risc pentru mai multe evoluții clinice severe precum infiltratele multifocale. Mai mult decât atât, în afara celor 2% din persoanele internate la terapie intensivă pentru tratarea PC, nu există date că tratamentul îndreptat împotriva microorganismului cauzal specific este superior terapiei empirice. În unele cazuri, se poate decide încercarea de a determina organismul cauzal al PC, în special la persoanele cu factori de risc pentru organisme rezistente sau dacă pacientul nu răspunde adecvat la tratamentul inițial cu antibiotic. Cea mai frecventă modalitate de a diagnostica PC este prin cultura sputei cu colorație Gram. Scopul principal al colorației Gram este să asigure că sputa este o probă din tractul respirator inferior adecvată pentru cultură, cu mai puțin de 10 celule epiteliale scuamoase și mai mult de 25 de neutrofile pe câmp de mare putere. Totuși, uneori poate sugera un diagnostic specific bazat pe aspect. În general, randamentul pentru cultura din spută este de 50% sau mai puțin, chiar și în cazurile de pneumonie pneumococică bacteriemică. Randamentul hemoculturilor este, de asemenea, scăzut la 5-14%, chiar și când sângele este recoltat înainte de începerea antibioticoterapiei. Mai recent, testarea directă împotriva organismelor specifice cu testele de antigen sau reacția de polimerizare în lanț (PCR) au câștigat teren. Cel mai frecvent test de antigen efectuat este pentru *Legionella pneumophila* deoarece microorganismul nu crește în cultură decât pe mediu specific. Testele de antigen și PCR sunt valabile și pentru *Streptococcus pneumoniae* și *Mycoplasma pneumoniae*, dar, date fiind costurile, nu sunt efectuate frecvent.

Scanned with OKEN Scanner

29. Răspunsul este D.

(Cap. 11) Determinarea acoperirii empirice adecvate pentru pneumonia comunitară (PC) necesită inițial stabilirea faptului dacă severitatea bolii justifică internarea în spital. Regulile clinice pentru determinarea potențialei severități a pneumoniei au fost stabilite incluzând Indexul de Severitate a Pneumoniei (PSI) și criteriile CURB-65. Deși PSI are cel mai mare volum de cercetări pentru a-și susține utilizarea, modelul include 20 de variabile, care ar putea fi nepractice într-un cabinet medical aglomerat. Criteriile CURB-65 includ doar 5 variabile: (1) confuzie, (2) uree mai mare de 7 mmol/L, (3) frecvență respiratorie mai mare sau egală cu 30/min, (4) tensiune arterială mai mică sau egală cu 90/60 mmHg și (5) vârsta de 65 de ani sau mai mult. Acest pacient nu întrunește niciunul din criteriile pentru spitalizare și nu este hipoxemic sau într-un grup de mare risc pentru complicații ale PC. Așadar, poate fi tratat în condiții de siguranță în ambulatoriu, fără investigații diagnostice suplimentare, deoarece istoricul lui, examenul fizic și radiografia toracică sunt toate concordante cu diagnosticul de PC. Regimul antibiotic empiric recomandat de Societatea de Boli Infecțioase din America și Societatea Toracică Americană pentru persoanele sănătoase anterior și care nu au primit antibiotice în ultimele 3 luni este fie doxicilină, fie un macrolid precum azitromicină sau claritromicină. La pacienții din ambulatoriu cu comorbidități medicale semnificative sau care au luat antibiotice în ultimele 3 luni, antibioticoterapia sugerată este fie o fluorochinolonă respiratorie, fie un agent beta-lactamic plus un macrolid.

30. Răspunsul este E.

(Cap. 11) Pneumonia asociată ventilației mecanice (PAV) este o complicație frecventă a intubației endotraheale și ventilației mecanice. Estimările prevalenței indică faptul că 70% din pacienții care necesită ventilație mecanică pentru 30 de zile sau mai mult vor avea cel puțin o dovadă de PAV. Totuși, epidemiologia PAV a fost dificil de studiat cu acuratețe, deoarece niciun set de criterii nu este fiabil pentru diagnosticul de PAV. În general, se crede că PAV are tendința de supradiagnosticare dintr-o varietate de motive, incluzând rate ridicate de colonizare traheală cu microorganisme patogene și multiplele cauze alternative de febră și/sau infiltrate pulmonare la pacienții în stare critică. Culturile cantitative au câștigat teren, deoarece se crede că modalitatea cantitativă face o discriminare mai bună între colonizare și infecție activă. Au fost susținute variate abordări, inclusiv aspiratele endotraheale având ca rezultat peste 160 de organisme sau probe protejate prin brosaj din căile respiratorii distale, cu 103 organisme. Totuși, randamentul cantitativ al acestor teste poate fi puternic influențat chiar de o singură doză de antibiotice și schimbările antibioticelor sunt frecvente la pacienții în stare critică, în special când a apărut o nouă febră. Așadar, lipsa creșterii în cultura cantitativă poate fi dificil de interpretat în aceste condiții. Recent, a existat o creștere a utilizării Scorului Infecției Pulmonare Clinice (CPIS), care cuprinde o varietate de factori clinici, radiografici și de laborator, pentru a determina probabilitatea de PAV, deși adevărata lui utilitate în practica clinică rămâne să fie determinată pe deplin.

31. Răspunsul este D.

(Cap. 11) Aspirația poate duce la infecție anaerobă și pneumonită chimică. Diagnosticul diferențial etiologic al pneumoniei comunitare (PC) la un pacient cu un istoric de călătorie recentă în sud-vestul Statelor Unite ar trebui să includă *Coccidioides*. *Aspergillus* are o distribuție la nivel mondial și nu este o cauză a sindromului PC. Consumul de alcool predispune pacienții la infecție anaerobă, probabil din cauza aspirației, la fel ca *S. pneumoniae*. *Klebsiella* este asociată în mod clasic cu PC la pacienții alcoolici, dar în realitate este rar întâlnită. Pacienții cu boală pulmonară structurală, precum fibroză chistică sau bronșiectazie, au risc pentru un grup unic de microorganisme incluzând *P. aeruginosa* și *S. aureus*. Igiena dentară precară este asociată cu infecții anaerobe.

32. Răspunsul este C.

(Cap. 12) Tuberculoza este transmisă în mod obișnuit interuman prin picături aeriene. Factorii care afectează probabilitatea de a dezvolta infecție tuberculoasă includ probabilitatea contactului cu o persoană contagioasă, intimitatea și durata contactului, gradul de contagiozitate al contactului și mediul în care acesta are loc. Cei mai contagioși pacienți sunt cei cu tuberculoză pulmonară cavitară sau laringiană, cu aproximativ 105-107 bacterii tuberculoase pe milimetru de spută. Persoanele care au frotiu cu bacili acido-rezistenți negativ, cu o cultură pozitivă pentru tuberculoză, sunt mai puțin contagioși, dar pot transmite boala. Totuși, persoanele care au doar tuberculoză extrapulmonară (ex. renală, osoasă) sunt considerate necontagioase.

33. Răspunsul este D.

(Cap. 12) Îmbătrânirea, bolile cronice și supresia imunității celulare sunt factori de risc pentru dezvoltarea tuberculozei active la pacienții cu infecție latentă. (Vezi Tabelul 12-1.) Cel mai mare factor de risc absolut pentru dezvoltarea tuberculozei active este pozitivitatea HIV. Riscul de a dezvolta infecție activă este cel mai mare la cei cu cel mai scăzut număr de CD4; totuși, numărul de CD4 peste valoarea prag nu anulează riscul de dezvoltare a infecției active. Incidența raportată de dezvoltare a tuberculozei active la persoanele HIV-pozitive cu reacție pozitivă la PPD este de 10% pe an, comparativ cu riscul pe parcursul întregii vieți de 10% la persoanele imunocompetente. În timp ce malnutriția și subponderalitatea severă conferă un risc de două ori mai mare de a dezvolta tuberculoză activă, consumul de medicamente intravenoase crește riscul de la 10 până la 30 de ori. Sili-

Scanned with OKEN Scanner

coza crește, de asemenea, de 30 de ori riscul de a dezvolta tuberculoză activă. Deși riscul de tuberculoză activă este mai mare în primul an după expunere, el crește și la adulții vârstnici. Mineritul nu a fost asociat cu creșterea riscului independent de alți factori, precum fumatul.

34. Răspunsul este A.

(Cap. 12) Radiografia toracică arată un infiltrat în lobul superior drept, cu o leziune cavitară mare. La acest bărbat dintr-o zonă endemică de tuberculoză, această constatare ar trebui tratată ca tuberculoză pulmonară activă, până se dovedește contrariul. În plus, simptomele acestui pacient sugerează o boală cronică cu febră joasă, pierdere în greutate și topire musculară temporală, care ar fi în concordanță cu tuberculoza pulmonară activă. Dacă un pacient este suspectat de tuberculoză pulmonară activă, managementul inițial trebuie să includă documentarea bolii, concomitent cu protecția personalului sanitar și a populației în general. Acest pacient ar trebui spitalizat într-o cameră cu presiune negativă, cu izolare de contaminare aeriană, până s-a demonstrat că trei probe de spută expectorată au fost negative. E de preferat ca probele să fie recoltate dimineața devreme, deoarece încărcătura de organisme se așteaptă să fie mai mare într-o spută mai concentrată. Sensibilitatea unei singure spute pentru detectarea tuberculozei în cazurile confirmate este de doar 40-60%. Deci, o singură probă de spută este indecvată pentru a determina infecțiozitatea și prezența tuberculozei pulmonare active. Testarea cutanată cu un derivat proteic purificat de micobacterii tuberculoase este utilizată pentru a detecta infecția tuberculoasă latentă și nu are niciun rol în determinarea prezenței bolii active. Leziunea pulmonară cavitară ce apare la imagistica toracică poate reprezenta neoplazie sau abces pulmonar bacterian, dar, deoarece pacientul este dintr-o zonă cu risc înalt de TB, tuberculoza ar fi diagnosticul cel mai probabil, până la excludere, prin testele din spută.

35. Răspunsul este A.

(Cap. 12) Tratamentul inițial al tuberculozei active asociate cu boala HIV nu diferă de cel al persoanelor neinfectate cu HIV. Regimul de tratament standard include patru medicamente: izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol (RIPE). Aceste medicamente sunt administrate în total două luni, în combinație cu piridoxină (vitamina B6), pentru a preveni neurotoxicitatea izoniazidei. După cele două luni inițiale, pacientul continuă cu izoniazidă și rifampicină, pentru a completa în total 6 luni de tratament. Aceste recomandări sunt aceleași ca cele pentru persoanele neinfectate cu HIV. Dacă cultura din spută rămâne pozitivă pentru tuberculoză după două luni, perioada totală de tratament antimicobacterian este crescută de la 6 la 9 luni. Dacă un pacient este deja pe terapie antiretrovirală (ART) la momentul diagnosticării tuberculozei, aceasta poate fi continuată, dar rifabutina înlocuiește deseori rifampicina, din cauza interacțiunii medicamentoase dintre rifampicină și inhibitorii de protează. La persoanele care nu sunt pe ART în momentul diagnosticării cu tuberculoză, nu este recomandată începerea ART din cauza riscului de sindrom inflamator de reconstituire imună (SIRI) și un risc crescut de efecte secundare ale medicamentelor. SIRI apare când sistemul imunitar se îmbunătățește cu ART și cauzează o reacție inflamatorie intensă îndreptată împotriva microorganismului (organismelor) infectant(e). Au existat cazuri fatale de SIRI în asociere cu tuberculoza și inițierea ART. În plus, atât ART, cât și medicamentele antituberculoase au multe efecte secundare. Poate fi dificil pentru medic să decidă care medicament este cauza efectelor secundare și poate duce în mod inutil la schimbări în regimul antituberculos. ART ar trebui începute cât de curând posibil și preferabil în termen de două luni. Regimurile de trei medicamente sunt asociate cu o rată mai mare de recidivă ca terapie standard de 6 luni și, dacă sunt utilizate, necesită un total de 9 luni de terapie. Situațiile în care terapia cu trei medicamente poate fi folosită sunt sarcina, intoleranța la un medicament anume și în cazul rezistenței. Un regim cu cinci medicamente cu rifampicină, izoniazidă, pirazinamidă, etambutol (RIPE) plus streptomicină este recomandat ca regim standard de retratament. Streptomicina și pirazinamida sunt stopate după două luni, dacă antibiograma nu este disponibilă. Dacă aceasta este disponibilă, tratamentul ar trebui să fie bazat pe tiparul de sensibilitate. În niciun caz nu este adecvată întreruperea tratamentului în cazul tuberculozei active, pentru a aștepta testarea sensibilității.

36. Răspunsul este B

(Cap. 12) Scopul tratamentului tuberculozei latente este prevenirea dezvoltării bolii active, iar testul cutanat cu tuberculină (derivat proteic purificat [PPD]) este cea mai obișnuită metodă de identificare a cazurilor de tuberculoză latentă la grupurile cu risc mare. Pentru a face un test cutanat cu tuberculină, 5 unități PPD de tuberculină sunt administrate subcutanat în antebrat. Gradul de indurație este determinat după 48-72 de ore. Doar eritemul nu este luat în calcul ca reacție pozitivă la PPD. Dimensiunea intradermoreacției la PPD determină dacă persoanele ar trebui să primească tratament pentru tuberculoza latentă. În general, persoanele din grupuri cu risc scăzut nu ar trebui testate. Totuși, dacă sunt testate, este necesară o reacție mai mare de 15 mm pentru ca testul să fie considerat pozitiv. Profesorii sunt considerați persoane cu risc scăzut. Astfel, reacția de 7 mm nu este un rezultat pozitiv și tratamentul nu este necesar. O dimensiune de 10 mm sau mai mare este considerată pozitivă la persoanele care au fost infectate în termen de 2 ani sau la cele cu afecțiuni medicale cu risc crescut. Persoana care lucrează într-o zonă unde tuberculoza este endemică a fost recent testată cutanat pozitiv și ar trebui tratată ca un individ nou infectat. Afecțiunile medicale cu risc crescut pentru care tratamentul tuberculozei

Scanned with OKEN Scanner

latente este recomandat includ diabetul zaharat, folosirea medicației injectabile, boala renală în stadiu terminal, scăderea rapidă în greutate și afecțiunile hematologice. Reacțiile la PPD de 5 mm sau mai mari sunt considerate pozitive pentru tuberculoza latentă la indivizii cu leziuni fibrotice pe radiografia toracică, aceia cu contact apropiat cu o persoană infectată și cei cu HIV sau care sunt altfel imunosupresați. Există două situații în care tratamentul pentru tuberculoza latentă este recomandat, în ciuda rezultatelor la testul cutanat. În primul rând, nou-născuții și copiii care au avut contact apropiat cu o persoană infectată activ trebuie tratați. După două luni de terapie, un test cutanat trebuie să rămână negativ în acel moment. De asemenea, indivizii HIV-pozitivi și care au avut contact apropiat cu o persoană infectată trebuie tratați, în ciuda rezultatelor testelor cutanate.

37. Răspunsul este C.

(Cap 12) Eliberarea de către limfocitele T de interferon gamma ca răspuns la stimularea antigenului foarte specific al tuberculozei constituie baza pentru testele eliberării de interferon gamma disponibile comercial (IGRA). IGRA sunt mult mai specifice decât testul cutanat la tuberculină, datorită reactivității încrucișate mai mici cu organisme non-mTB, inclusiv bacilul Calmette-Guérin și micobacterii netuberculoase. Sensibilitatea absolută a IGRA nu este clar cunoscută, din cauza dificultății de a stabili un standard de aur, dar cele mai multe studii demonstrează performanță superioară în detectarea tuberculozei latente în zonele cu incidență mică. Sunt mai ușor de folosit, deoarece nu există o expertiză de administrare, interpretarea este mai puțin subiectivă, iar rezultatele nu necesită a doua vizită. Rezultatele sunt de departe mai puțin clare în zonele cu încărcătură de tuberculoză sau HIV crescută. Fenomenul *booster* la testul cutanat la tuberculină, o conversie falsă cauzată de testarea seriată, nu apare în IGRA; totuși, un test cutanat cu tuberculină poate determina un rezultat IGRA fals-pozitiv. În Statele Unite, IGRA este preferat pentru screeningul persoanelor cu vârsta mai mare de 5 ani, pentru tuberculoză latentă.

38. Răspunsul este E.

(Cap. 12) Bacilul Calmette-Guérin (BCG) este derivat dintr-o tulpină atenuată de *Mycobacterium bovis*. Este disponibil din 1921. Multe vaccinuri sunt diponibile, dar variază ca eficacitate, de la 0% la 80%, în studii clinice. Vaccinul protejează nou-născuții și copiii mici de formele seroase ale tuberculozei, incluzând meningita și boala miliară. Efectele secundare de la vaccin sunt rare, dar diseminarea BCG („BCG-ita") poate apărea la pacienții cu imunodeficiență combinată severă sau imunosupresie avansată indusă de infecția HIV. BCG reacționează încrucișat cu testul cutanat la tuberculină, dar dimensiunea răspunsului scade în timp. Vaccinul BCG este în prezent recomandat în țările cu prevalență TB crescută. Nu este recomandat în SUA, din cauza prevalenței scăzute a bolii și reactivității încrucișate cu testul cutanat la tuberculină. Nou-născuții cu status necunoscut de infecție HIV, nou-născuții sau mamele cu infecție HIV cunoscută și indivizii infectați cu HIV nu trebuie să primească vaccinul BCG.

39. Răspunsul este D.

(Cap. 14) Pacientul se prezintă cu simptome de răceală obișnuită, cu boală autolimitată caracterizată prin rinoree și durere în gât. Cele mai frecvente virusuri care cauzează răceala comună sunt rinovirusurile, implicate în până la 50% din cazuri. Rinovirusurile sunt virusuri mici cu ARN monocatenar, membre ale familiei Picornaviridae. Există trei specii genetice de rinovirusuri, cu 102 serotipuri recunoscute. Rinovirusurile cresc preferențial la temperatura pasajelor nazale umane (33-34°C) mai degrabă decât la temperatura tractului respirator inferior (37°C). Deși infecțiile cu rinovirusuri apar pe tot parcursului anului, există vârfuri sezoniere toamna devreme și primăvara în climatele temperate. Per total, ratele infecției cu rinovirusuri sunt mai mari la nou-născuți și copiii mici și scad odată cu vârsta. Virusurile sunt cel mai adesea introduse în familii de copiii preșcolari sau școlari. După infecția index, infecțiile secundare apar în timp la 25-70% din ceilalți membri ai familiei. Rinovirusurile se răspândesc prin contact direct cu secrețiile infectate, de obicei picături respiratorii sau prin contact mână-la-mână. Pot fi transmise prin particule de aerosoli mari sau mici. În sfârșit, virusul poate fi izolat de pe suprafețe de plastic în 1-3 ore după inoculare, crescând posibilitatea să se transmită și prin contact cu mediul.

40. Răspunsul este C.

(Cap. 14) Afecțiunile respiratorii virale acute sunt printre cele mai frecvente boli la nivel mondial, iar o varietate de virusuri a fost implicată drept cauze. Rinovirusurile sunt cel mai comune virusuri care cauzează răceala comună și sunt găsite în aproximativ 50% din cazuri. Pe locul doi ca frecvență a tulpinilor virale sunt coronavirusurile. Acestea sunt obișnuite toamna târziu, iarna și primăvara devreme, în special când rinovirusurile sunt mai puțin active. Alte cauze de răceală la copii sunt adenovirusurile, în timp ce aceste virusuri sunt neobișnuite la adulți, cu excepția focarelor la indivizii care trăiesc în spații închise, cum ar fi recruții militari. Deși virusul sincițial respirator cauzează caracteristic pneumonie și bronșiolită la copiii mici, poate detrmina răceală comună și faringită la adulți. Virusul paragripal este un alt virus clasic asociat cu crupul la copii, dar cauzează răceală comună la adulți. Enterovirusurile produc cel mai frecvent o boală febrilă nediferențiată.

41. Răspunsul este A.

(Cap. 14) Virusurile comune care cauzează infecții respiratorii au fost asociate specific cu sindroame clinice.

Scanned with OKEN Scanner

Rinovirusurile sunt în primul rând responsabile pentru răceala comună. Coronavirusurile sunt, de asemenea, asociate cu răcelile. Totuși, în 2002-2003, a existat un focar de boală asociată coronavirusurilor cu originea în China și răspândire în 28 de țări în Asia, Europa și America de Nord și de Sud. Aceasta este denumită sindrom respirator acut sever (SARS) și constă în boală respiratorie inferioară severă și sindrom de detresă respiratorie acută. Per total, rata fatalității cazurilor a fost 9,5%. Virusul sincițial respirator este agentul primar responsabil pentru boala respiratorie inferioară și bronșiolită la nou-născuți și copiii mici. Alt virus asociat primar cu bolile copilăriei este virusul paragripal. Acesta este cauza frecventă de crup la copiii mici, caracterizat prin boală febrilă cu tuse lătrătoare și stridor. Adenovirusurile cauzează deseori boli febrile cu răceală comună și faringite la copii. La adulți, se asociază cu epidemii de boli respiratorii la recruții militari. Virusul herpes simplex este asociat cu gingivostomatita la copii și faringoamigdalita la adulți.

42. Răspunsul este C.

(Cap. 14) La nou-născuți, virusul sincițial respirator uman (VSRU) este frecvent asociat cu infecțiile respiratorii inferioare în 25-40% din cazuri. Acestea se pot prezenta ca pneumonie, traheobronșită sau bronșiolită. În cazurile de infecții respiratorii inferioare, tahipneea, wheezingul și hipoxemia sunt obișnuite și pot progresa la insuficiență respiratorie. Tratamentul este în primul rând de susținere, cu hidratare, aspirarea secrețiilor și administrarea oxigenului umidificat. Bronhodilatatoarele sunt, de asemenea, utilizate în tratarea wheezingului și bronhospasmului. În cazurile mai severe, ribavirina în aerosoli s-a dovedit că îmbunătățește modest timpul de rezoluție a bolii respiratorii. Academia Americană de Pediatrie afirmă că ribavirina aerosolizată poate fi luată în considerare la nou-născuții grav bolnavi sau cu risc de complicații, inclusiv displazie bronhopulmonară și boală cardiacă congenitală, și la cei imunosupresați. Totuși, nu a fost demonstrat niciun beneficiu în folosirea imunoglobulinei intravenoase standard sau imunoglobulinei specifice VSRU.

43. Răspunsul este E.

(Cap. 13) Tulpinile pandemice de gripă apar dintr-o reasortare genetică a segmentelor ARN între virusurile care afectează diferite specii, inclusiv oameni, porci și păsări. Acest proces este, de asemenea, numit mutație *(shift)* antigenică, în timpul căruia apare o nouă tulpină de gripă la care foarte puțini oameni au imunitate. Mutația antigenică apare doar în gripa A, deoarece este singura gripă care se încrucișează între specii. Devierea *(drift)* antigenică este rezultatul mutațiilor punctuale în proteinele hemaglutinină sau neuramidază. Aceasta apare frecvent și este responsabilă de epidemiile gripale interpandemice.

44. Răspunsul este A.

(Cap. 13, www.cdc.gov/flu) Acest pacient se prezintă cu afecțiune pseudogripală în timpul sezonului tipic de răceală. Practicile de control al infecțiilor în spital în acest caz sunt tratamentul tuturor pacienților care se prezintă cu afecțiune pseudogripală ca și cum au gripă, până se dovedește altfel. Aceasta include instituirea precauțiilor privind picăturile infectante, cu prevenirea răspândirii la alți indivizi, precum și efectuarea testelor pentru confirmarea diagnosticului de gripă. Se realizează obișnuit printr-un tampon nazofaringian, dar poate fi și printr-un tampon din gât, spută, aspirat nazotraheal sau probe bronhoscopice, dacă sunt disponibile. Dacă diagnosticul de gripă se confirmă, este importantă evaluarea contacților apropiați de domiciliu pentru indivizii posibili candidați pentru chimioprofilaxie antigripală, în special cei cu risc crescut de complicații ale infecției gripale. Acest grup include copii mai mici de 4 ani, gravide, indivizi de peste 65 de ani, cei cu boală cardiacă sau pulmonară, cei cu sistem imun anormal sau persoanele cu boli metabolice sau renale cronice.

În ceea ce privește tratamentul, în mod clar, oxigenul trebuie administrat pacienților hipoxemici. Trebuie administrate și alte îngrijiri corespunzătoare de suport, inclusiv lichide *i.v.* și terapie de suport respirator pentru managementul secrețiilor. În general, tratamentul cu medicație antivirală s-a demonstrat că scade durata simtomelor cu 1-1,4 zile când se inițiază în primele 48 de ore de la debutul simptomelor. Totuși, CDC recomandă tratament cu medicație antivirală cât de repede posibil la pacienții spitalizați cu pneumonie severă. Anumite dovezi indică faptul că utilizarea terapiei antivirale poate fi eficientă în scăderea morbidității și mortalității la indivizii spitalizați cu pneumonie severă, chiar când se administrează la mai mult de 48 de ore după debutul simptomelor. Clasa preferată de terapie antivirală este a inhibitorilor neuraminidazei, eficienți împotriva gripei A și B, deopotrivă. În plus, rezistența este mult mai mică la această clasă de medicamente. Clasa include medicamentele zanamivir, oseltamivir și peramivir. Dintre acestea, oseltamivir este cel mai frecvent utilizat, deoarece este o medicație orală cu efecte adverse limitate. Zanamivir este administrat inhalator și poate cauza bronhoconstricție la persoanele cu astm. Peramivir este actualmente un medicament în cercetare, administrat intravenos.

Agenții adamantini includ amantadina și rimantadina. Aceste medicații nu au eficacitate împotriva gripei B și au, de asemenea, un grad mare de rezistență antivirală (>90%) în America de Nord, la tulpinile H3N2 sau gripa A. Este important de știut tiparele de rezistență la agenții virali în timpul sezonului local de răceală. CDC nu recomandă în prezent amantadina ca terapie de primă linie pentru gripa severă. Terapia antibacteriană trebuie rezervată pentru indivizii cu suspiciune de complicații bacteriene ale gripei.

Scanned with OKEN Scanner

45. Răspunsul este A.

(Cap. 13, www.cdc.gov/flu) Vaccinul gripal intranazal conține virus gripal viu atenuat, adaptat la frig. Din această cauză, utilizarea sa este mai limitată decât a vaccinului gripal inactivat intramuscular. Se recomandă în prezent doar pentru indivizii sănătoși cu vârsta între 2 și 49 de ani. Contraindicațiile utilizării vaccinului gripal intranazal viu atenuat includ sarcina, afecțiunile cronice pulmonare sau cardiovasculare, indivizii cu istoric de sindrom Guillain-Barré și cei cu istoric de alergie severă la ouă. În plus, cei care sunt regulat în contact cu persoane imunosupresate nu trebuie să primească vaccin intranazal sau, după ce le este administrat, trebuie să evite contactul cu pacienții imunosupresați sever timp de 7 zile. La copiii mici, istoricul de astm exclude folosirea vaccinului gripal intranazal, deoarece poate precipita episoadele de wheezing. CDC recomandă evitarea utilizării vaccinului viu atenuat la cei ai căror părinți raportează un episod de wheezing în ultimele 12 luni, indiferent de faptul că astmul este un diagnostic cronic. Un avertisment final în utilizarea vaccinului gripal intranazal viu atenuat este la indivizii care iau activ medicație antivirală ca chimioprofilaxie împotriva gripei, deoarece aceasta interferează cu răspunsul imun la vaccinul gripal. Recomandările curente sunt că vaccinul gripal viu atenuat nu trebuie administrat timp de 48 de ore după ce medicația antivirală a fost stopată și că medicația antivirală nu se administrează două săptămâni după primirea vaccinului gripal viu atenuat. Totuși, răspunsul imun la vaccinul inactivat intramuscular nu este afectat de coadministrarea cu medicamente antivirale.

46. Răspunsul este D.

(Cap. 13) Majoritatea infecțiilor gripale sunt ușoare și autolimitate din punct de vedere clinic. Tratamentul cu inhibitori ai tusei și analgezice, precum acetaminofen, este deseori adecvat. Pacienții mai tineri de 18 ani prezintă risc de dezvoltare a sindromului Reye, dacă sunt expuși la salicilați, cum ar fi aspirina. Inhibitorii neuraminidazei oseltamivir și zanamivir au activitate împotriva gripei A și B. Pot fi folosiți în primele două zile de la debutul simptomelor și s-a arătat că reduc durata simptomelor cu 1-2 zile. Acest pacient are simptome de peste 48 de ore, astfel că niciun medicament nu este probabil eficient. Istoricul de astm al pacientului este o contraindicație suplimentară la zanamivir, din cauză că medicamentul poate agrava bronhospasmul. Inhibitorii M2 amantadina și rimantadina au activitate doar împotriva gripei A. Totuși, din 2005, peste 90% din tulpinile virale A/H3N2 au demonstrat rezistență la amantadină, iar aceste medicamente nu mai sunt recomandate pentru utillizare în gripa A.

47. Răspunsul este C.

(Cap. 15) Pacienții care primesc agenți biologici, inclusiv antagoniștii TNF infliximab și etanercept, prezintă risc crescut, majoritatea fiind expuși înaintea vârstei de 5 ani. Transmiterea aeriană a fost demonstrată în studiile animale, iar studiile epidemiologice sugerează transmitere interumană în cazurile nosocomiale. Pacienții cu defecte ale imunității umorale și celulare prezintă risc pentru dezvoltarea pneumoniei. Cele mai multe cazuri sunt de pacienți infectați cu HIV, cu CD4 sub 200/μL. Alte cazuri de risc includ pacienții care primesc agenți imunosupresori (în particular, glucocorticoizi) pentru cancer și transplant de organ, copiii cu imunodeficiență, nou-născuții prematuri malnutriți și pacienții care primesc agenți imunomodulatori biologici. Pneumonia cu *Pneumocystis* se prezintă tipic la pacienții neinfectați cu HIV cu mai multe zile de dispnee, febră și tuse neproductivă. Deseori, simptomele se dezvoltă în timpul sau curând după micșorarea dozei de glucocorticoizi. *Pneumocystis* este asociat cu capacitate de difuziune redusă față de funcția pulmonară, ce determină tipic hipoxemie ușoară și desaturarea oxigenului semnificativă la efort. Radiografia toracică arată deseori infiltrate difuze bilaterale, fără revărsat pleural. Precoce în cursul bolii, radiografia poate fi normală, dar CT toracică va arăta infiltrate difuze de tip sticlă mată în acest caz. Pacienții care primesc agenți biologici prezintă risc de pneumonie cauzată de tuberculoză (pacientul a fost pe profilaxie în acest caz), *Aspergillus* spp. și *Nocardia* spp. *Aspergillus* spp., *Nocardia* spp. și embolii septici apar tipic ca noduli pe CT toracică. Nodulii reumatoizi pot fi improbabili în contextul ameliorării bolii articulare.

48. Răspunsul este D.

(Cap. 15) Profilaxia este eficientă în scăderea riscului de pneumonie cu *Pneumocystis*. Este clar indicată la pacienții infectați cu HIV cu candidoză orofaringiană sau CD4 sub 200/μL și la cei infectați cu HIV sau neinfectați cu HIV cu istoric anterior de pneumonie cu *Pneumocystis*. Profilaxia poate fi întreruptă la pacienții infectați cu HIV ce răspund la terapie, după ce numărul CD4 a crescut peste 200/μL pentru mai mult de 3 luni. Indicațiile pentru profilaxia primară la pacienții la risc neinfectați cu HIV fără pneumonie cu *Pneumocystis* anterioară (ex. pacienții care primesc chimioterapie de inducție sau doze mari de corticosteroizi) sunt mai puțin clare. Trimetoprim- sulfametaxazol rămâne medicamentul de elecție pentru profilaxia primară și secundară. Oferă, de asemenea, protecție față de toxoplasmoză și anumite infecții bacteriene oportuniste.

49. Răspunsul este E.

(Cap. 15) Se știe că infecția pulmonară cu *Pneumocystis jiroveci* se agravează după inițierea tratamentului, probabil cauzată de liza organismelor și de răspunsul imun la conținutul intracelular. Se consideră că administrarea adjuvantă de glucocorticoizi poate reduce inflamația și leziunea pulmonară consecutivă la pacienții cu pneumonie moderată-severă cauzată de *P. jiroveci*. S-a arătat că administrarea adjuvantă de glucocorticoizi la pacienții

Scanned with OKEN Scanner

cu boală moderată-severă – determinată ca PaO_2 sub 70 mmHg în aerul atmosferic sau gradientul A-a mai mare de 35 mmHg – scade mortalitatea. Glucocorticoizii trebuie administrați în total 3 săptămâni. Deseori, starea pacienților nu se ameliorează după mai multe zile de terapie și se agravează inițial; steroizii trebuie folosiți precoce în cursul bolii mai degrabă decât în așteptarea lipsei ameliorării. Pneumotoraxul și sindromul de detresă respiratorie a adultului (ARDS) sunt complicații temute obișnuite ale infecției cu *Pneumocystis*. Dacă pacienții se prezintă cu ARDS cauzat de pneumonia cu *Pneumocystis*, îndeplinesc criteriile pentru glucocorticoizi adjuvanți, din cauza naturii severe a bolii. Utilizarea glucocorticoizilor ca terapie adjuvantă la pacienții infectați cu HIV cu boală ușoară sau la cei neinfectați cu HIV rămâne de evaluat.

50. Răspunsul este D.

(Cap. 16) Bronșiectazia constă în dilatarea ireversibilă a căilor aeriene distale și poate apărea în mod focal sau difuz. Cea mai comună cauză a bronșiectaziei difuze la nivel mondial este infecția granulomatoasă anterioară cu *Mycobacterium tuberculosis*. În țările dezvoltate, tuberculoza este o cauză mai puțin frecventă a bronșiectaziilor, micobacteriile netuberculoase, precum complexul *Mycobacterium avium-intracellulare*, fiind o cauză mai comună, în special în câmpurile pulmonare medii. Alte etiologii potențiale de bronșiectazie difuză includ fibroza chistică, pneumonita postiradiere, deficiența de imunoglobuline, boala pulmonară fibrotică în stadiu terminal și aspirația recurentă. Totuși, în ciuda investigațiilor extensive, până la 25-50% din cauze rămân idiopatice.

51. Răspunsul este C.

(Cap. 16) Bronșiectazia este o afecțiune cu prezentare variabilă, în funcție de cauză. În tulburările ereditare, precum fibroza chistică, simptomele bronșiectaziei încep cel mai adesea precoce în copilărie. Totuși, în general, incidența bronșiectaziilor crește cu vârsta, afectând tipic mai mult femeile decât bărbații. Primul simptom clinic al bronșiectaziei este tusea zilnică productivă. Clasic, sputa este descrisă ca volume mari cu caracter aderent, îngroșat. Hemoptizia poate, de asemenea, apărea în asociere cu bronșiectazia. Examinarea clinică poate demonstra raluri și wheezing, cu obstrucție ușoară până la moderată a fluxului aerian la testele funcționale pulmonare. Diagnosticul de bronșiectazie este deseori suspectat pe baza simptomelor clinice, dar este recomandată confirmarea diagnosticului pe imagistica CT toracică cu rezoluție mare. Radiografia toracică poate arăta semnul șinei de tramvai, dar este frecvent normală și cu sensibilitate insuficientă pentru diagnosticul definitiv. Pe imaginea CT de rezoluție mare, căile aeriene bronșiectatice apar dilatate mai mult de 1,5 ori decât mărimea arterei pulmonare adiacente. În plus, ele nu își reduc calibrul periferic, și pot fi identificabile într-un cm de la suprafața pleurală, ceea ce este clar anormal. Pot fi, de asemenea, observate îngroșarea peretelui bronșic și secreții cu consistență crescută. Administrarea contrastului nu este necesară pentru vizualizarea bronșiectaziei. De îndată ce bronșiectazia este confirmată drept etiologie a tusei cronice a pacientului, trebuie realizată investigarea etiologiei subiacente a bronșiectaziei; aceasta include probabil, printre altele, culturile sputei pentru micobacterii și bacterii, imunoglobulinele serice și nivelul $\alpha 1$ antitripsinei.

52. Răspunsul este A.

(Cap. 16) Acest pacient se prezintă cu istoric clinic concordant cu un abces pulmonar polimicrobian cu infecție cu bacterii anaerobe. Deseori, indivizii se prezintă cu evoluție indolentă și simptome nespecifice, incluzând febră, oboseală și scădere în greutate. Poate fi observată și tuse productivă cu spută fetidă. Indivizii cu abces pulmonar au deseori factori de risc pentru aspirație și dovada infecției periodontale. În cazurile mai avansate, abcesul pulmonar poate eroda în pleură, creând empiem, cu durere pleuritică asociată. Deși radiografia toracică demonstrează deseori o leziune cavitară, poate fi realizată CT pentru determinarea extensiei bolii și a leziunilor asociate. Trebuie realizate culturile bacteriene, micobacteriene și fungice, dar acest lucru nu trebuie să amâne tratamentul cauzei celei mai probabile a abcesului pulmonar. Cultura sputei pe o probă expectorată va detecta doar organismele aerobe ce pot contamina proba. Tratamentul inițial trebuie direcționat în primul rând pe organismele anaerobe. Antibioticele recomandate sunt clindamicina 600 mg *i.v.* de patru ori pe zi sau combinația β-lactam/inhibitor de β-lactamază (ampicilină-sulbactam, amoxicilină-acid clavulanic). Metronidazolul nu este recomandat, deoarece are activitate mică împotriva streptococilor microaerofili care infectează în mod obișnuit abcesele pulmonare. Durata tratamentului nu este bine definită. Anumiți experți recomandă continuarea terapiei până când abcesul a fost complet vindecat. Persistența febrei peste 6-7 zile trebuie să grăbească clinicianul spre investigații suplimentare. Complicațiile potențiale includ dezvoltarea empiemului sau a fistulei bronhopleurale. În plus, trebuie să se ia în considerare bronhoscopia pentru excluderea leziunii obstructive. Intervenția percutanată sau chirurgicală nu este în general necesară decât dacă pacientul nu răspunde la terapia antibiotică sau are un abces pulmonar mai mare de 6 cm.

53. Răspunsul este D.

(Cap. 16) Combinația dintre infertilitate și infecții sinopulmonare recurente trebuie să sugereze luarea în considerare a unei tulburări subiacente de disfuncție ciliară, denumită diskinezie ciliară primară. Aceste tulburări reprezintă aproximativ 5-10% din cazurile de bronșiectazie. Au fost descrise mai multe deficiențe, inclusiv malfuncția brațelor proteinelor dineină, a spițelor radiale și microtubulilor. Toate sistemele care necesită funcție ciliară sunt afectate. Plămânii se bazează

Scanned with OKEN Scanner

pe cili pentru a deplasa secrețiile respiratorii proximal și consecutiv pentru a îndepărta particulele inspirate, în special bacteriile. În absența acestei linii normale de apărare, apar infecțiile respiratorii bacteriene recurente și pot conduce la bronșiectazii. Otita medie și sinuzita sunt comune din același motiv. În tractul urogenital, sperma necesită cili pentru motilitate. Sindromul Kartagener este o combinație de sinuzită, bronșiectazie și *situs inversus*. Reprezintă aproximativ 50% din pacienții cu diskinezie ciliară primară. Fibroza chistică este asociată cu infertilitate și infiltrate bilaterale în lobii superiori. Cauzează o cantitate scăzută de spermă sau absența spermei la analize, din cauza absenței congenitale a vaselor deferente. Sarcoidoza, deseori asociată cu adenopatie hilară bilaterală, nu este în general o cauză de infertilitate. Cordul în carafă este prezent la cei cu revărsate pericardice, ceea ce nu e de așteptat la acest pacient.

54. Răspunsul este E.

(Cap. 17) Fibroza chistică (FC) este o tulburare comună autozomal recesivă care afectează 1 din 3000 de născuți vii în populația caucaziană din America de Nord și Europa. Au fost peste 1500 de mutații identificate în gena pentru reglatorul de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR) – proteina anormală identificată în FC. Aceasta este o proteină transmembranară implicată în transportul clorurilor și al altor ioni, iar anomaliile CFTR conduc la anomalii ale transportului de cloruri și alți ioni; anomaliile CFTR conduc la anomalii ale transportului de sare și apă. Manifestările clinice primare sunt cauzate de efectele CFTR mutante în plămâni, tractul gastrointestinal și pancreas. În plămâni, CFTR anormal conduce la mucus aderent, îngroșat, cu clerance mucociliar anormal. Un pacient va avea infecții respiratorii recurente, cu dezvoltarea bronșiectaziei chistice în timp. Manifestarea de prezentare la nou-născut este deseori ileus meconial și poate duce la constipație și obstrucția intestinală distală la adulți. Insuficiența CFTR în pancreas previne eliberarea corespunzătoare a enzimelor pancreatice pentru digestia potrivită a alimentelor, în special a celor grase, cu malnutriție și steatoree rezultante. În timp ce la cei mai mulți pacienți, FC se manifestă de la naștere sau copilărie, aproximativ 5% din toți indivizii cu FC nu vor fi diagnosticați până la maturitate. Simptomele de prezentare la maturitate pot fi numeroase și deseori rezultă din mutații minore ale genei CFTR. Aceste simptome pot include infecții pulmonare și sinusale recurente, malnutriție, boli sinusale și infertilitate, în special absența vaselor deferente la bărbați. Testul standard pentru diagnosticul FC este testul clorurilor din sudoare. Valorile crescute sunt patognomonice pentru FC, valori mai mari de 70 meq/L, la adulți fiind diagnostice. Valorile mai mari decât aproximativ 35 meq/L sunt în intervalul nedeterminat. Analiza ADN pentru mutațiile FC comune este deseori realizată și medicul vrea să demonstreze două alele cunoscute ce cauzează FC, înainte de a pune diagnosticul, deoarece boala este autozomal recesivă. Identificarea doar a unei alele identifică statutul purtător. La anumiți indivizi, diagnosticul poate rămâne evaziv. În asemenea cazuri, îndrumarea spre un centru terțiar pentru testarea diferenței de potențial nazale poate fi de succes, deoarece pacienții cu FC demonstrează un nivel de referință al DP nazale crescut, fără răspuns la stimularea cu beta-agoniști. Prezența *Pseudomonas aeruginosa* este comună la adulții cu FC, dar nespecifică pentru diagnosticul bolii, deoarece bronșiectazia de orice cauză poate duce la colonizarea cu *P. aeruginosa*.

55. Răspunsul este C.

(Cap. 17) Persoanele cu fibroză chistică (FC) prezintă infecții pulmonare și sinusale recurente. În copilărie, organismele izolate cel mai frecvent sunt *Haemophilus influenzae* și *Staphylococcus aureus*. Totuși, în timp, cei mai mulți adulți evidențiază *Pseudomonas aeruginosa*. Acum este recunoscut faptul că o colonizare cronică cu *Pseudomonas*, în special organisme rezistente la multiple medicamente, este asociată cu declinul mai rapid al funcției pulmonare. Fundația pentru Fibroză Chistică recomandă vizite trimestriale la specialist, cu evaluarea culturilor respiratorii de fiecare dată. Când *Pseudomonas* este detectat inițial, trebuie luate în considerare încercările de a eradica microorganismul. Studiile clinice nu au determinat definitiv cea mai bună schemă de tratament pentru eradicarea *Pseudomonas*, dar cel mai folosit este antibioticul aminoglicozid tobramicină, administrat ca soluție nebulizată de două ori pe zi, în fiecare lună, cu supravegherea culturilor la fiecare vizită pentru a determina dacă terapia trebuie continuată. În plus, este utilizată și azitromicina, 500 mg de trei ori pe săptămână sau 250 mg zilnic. În prezent, nu este definitiv cunoscut dacă azitromicina exercită efect benefic în primul rând prin acțiunea antiinflamatoare sau cea antimicrobiană. Deoarece pacientul este bine din punct de vedere clinic, fără niciun simptom de exacerbare, folosirea antibioticelor *i.v.* nu este necesară. Oscilația peretelui toracic și soluția salină hipertonă sunt mecanisme de ameliorare a clerance-ului căilor aeriene. Pe baza istoricului și funcției pulmonare, pacientul obține în prezent clerance-ul adecvat al căilor respiratorii, astfel că amplificarea îngrijirii în această zonă nu este necesară.

56. Răspunsul este B.

(Cap. 17) Pacienții cu fibroză chistică prezintă risc de colonizare și/sau infecție cu un număr de patogeni, iar în general aceste infecții au o relație temporală. În copilărie, cele mai frecvent izolate organisme sunt *Haemophilus influenzae* și *Staphilococcus aureus*. Pe măsură ce pacienții îmbătrânesc, *Pseudomonas aeruginosa* devine patogenul predominant. Interesant, *Aspergillus fumigatus* este descoperit în căile aeriene la până la 50% din pacienții cu fibroză chistică. Aceste organisme colonizează căile aeriene, dar ocazional pot și să cauzeze boală. *Burkholderia*

Scanned with OKEN Scanner

(anterior denumită *Pseudomonas*) *cepacia* poate fi descoperită ocazional în sputa pacienților cu FC, unde este întotdeauna patogenă și asociată cu declinul rapid al parametrilor clinici și al testelor funcționale pulmonare deopotrivă. Micobacteriile atipice pot fi descoperite ocazional în spută, dar deseori sunt colonizatoare. *Acinetobacter baumannii* nu este asociată cu fibroza chistică; mai degrabă, este în general descoperită în infecțiile nosocomiale.

57. Răspunsul este D.

(Cap. 18) Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) afectează peste 10 milioane de americani și este în prezent a patra cauză care duce la deces în SUA. La nivel mondial, BPOC este, de asemenea, în creștere, deoarece fumatul, factorul primar de risc, are o prevalență crescută în lume. În timp ce fumatul a fost clar identificat ca factor de risc pentru BPOC, au fost identificați și alți factori care contribuie. În multe țări în curs de dezvoltare, prevalența fumatului în rândul femeilor rămâne mică. Totuși, incidența BPOC este în creștere la femei, ca și la bărbați. În multe țări dezvoltate, incidența crescută a BPOC la femei este atribuită folosirii combustibililor de biomasă în spații slab ventilate pentru încălzit și gătit. În plus, poate contribui și expunerea la fumatul pasiv. Și expunerea ocupațională duce la risc crescut de BPOC. În timp ce anumite expuneri, cum ar fi la praful de bumbac textil și mineritul în aur nu au fost asociate cu BPOC, expunerea la praful de cărbune este un factor de risc pentru emfizem, atât la fumători, cât și la nefumători. Proprietățile ereditare ale căilor aeriene afectează, de asemenea, riscul de BPOC. Hiperreactivitatea căilor respiratorii crește riscul declinului funcției pulmonare și este un factor de risc pentru BPOC. Deși există mult interes pentru rolul infecțiilor cronice sau recurente ca factor de risc pentru BPOC, nu există nicio legătură dovedită.

58. Răspunsul este B.

(Cap.18) Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este un proces patologic care cuprinde entitățile clinice emfizem și bronșită cronică. BPOC este definită fiziopatologic prin prezența obstrucției ireversibile a fluxului aerian, cu hiperinflație și deteriorarea schimbului de gaze. Obstrucția fluxului aerian apare din mai multe motive, incluzând reculul elastic pumonar scăzut, inflamația crescută a căilor aeriene și închiderea crescută a căilor aeriene mici din cauza pierderii ancorării în plămânii emfizematoși. Aceasta conduce la închiderea precoce a căilor aeriene în expir, cu sechestrarea aerului și hiperinflație. În sfârșit, pierderea alveolelor în plămânii emfizematoși conduce la declinul progresiv al schimbul gazos, cu alterarea relațiilor ventilație-perfuzie. La testele funcționale pulmonare, aceste modificări fiziopatologice conduc la un tipar specific, cu caracteristica primară a BPOC – scăderea raportului VEMS/CVF și a VEMS. Severitatea obstrucției fluxului aerian este evaluată prin gradul de declin al procentajului din VEMS prezis. CVF poate sau nu să fie scăzută. Odată cu hiperinflația, capacitatea pulmonară totală crește concomitent cu creșterea volumului rezidual. În sfârșit, capacitatea de difuziune pentru monoxidul de carbon este, de asemenea, caracteristic scăzută în cele mai multe cazuri de BPOC. Anumiți pacienți cu bronșită cronică pură, fără componentă emfizematoasă, pot avea capacitatea de difuziune pentru monoxid de carbon (DPCO) păstrată. Același tipar al testelor funcționale pulmonare poate fi observat în astm, cu excepția DPCO, normală sau crescută în astm.

59. Răspunsul este D.

(Cap. 18) Acest pacient are un diagnostic cunoscut de bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC), cu agravarea simptomelor și a testelor funcției pulmonare concordante cu grad moderat de boală. Conform criteriilor GOLD, pacientul are boală de stadiul II. Actualmente este subtratat cu beta-agonist cu durată de acțiune scurtă doar în cazul simptomelor limitate. Din păcate, nu există terapie medicală care să altereze mortalitatea sau să scadă definitiv rata declinului funcției pulmonare în BPOC, cu excepția stopării fumatului, a administrării de oxigen pentru hipoxemia cronică și a chirurgiei de reducere a volumului pulmonar într-un subgrup mic de pacienți atent selecționați. Prin urmare, scopul terapiei în BPOC este ameliorarea simptomatologiei și a calității vieții. Cea mai bună medicație inițială pentru acest pacient este adăugarea unui bronhodilatator cu durată de acțiune lungă, sub forma agentului antimuscarinic tiotropiu. În studii mari randomizate controlate, tiotropiul a demonstrat ameliorarea simptomelor și scăderea exacerbărilor în BPOC. Ipratropiu, medicație anticolinergică cu durată de acțiune scurtă, îmbunătățește, de asemenea, simptomele, dar nu s-a dovedit similar în scăderea ratei de exacerbare. Combinația beta-agoniști cu durată de acțiune lungă cu glucocorticoizi inhalatori s-a dovedit că scade exacerbările și ameliorează calitatea vieții la cei cu BPOC. Cel mai mare studiu al acestor medicații până în prezent a demonstrat o tendință de îmbunătățire a mortalității. În prezent, recomandarea pentru inițierea combinației de beta-agonist cu durată de acțiune lungă și glucocorticoid inhalator este de a lua în considerare începerea medicației, dacă pacientul are două sau mai multe exacerbări anuale sau demonstrează reactivitate acută semnificativă la bronhodilatatoare la testele funcționale pulmonare. La un moment dat, specialiștii au luat în considerare prescrierea pe termen lung a glucocorticoizilor orali, dacă un pacient a demonstrat îmbunătățirea semnificativă a funcției pulmonare ca răspuns la un tratament de probă cu steroizi orali. Totuși, tratamentul pe termen lung cu steroizi are un raport risc/beneficiu nefavorabil, incluzând creștere în greutate, osteoporoză și risc crescut de infecție, în special pneumonie. Oxigenoterapia ameliorează rezultatele la indivizii hipoxemici în repaus sau cu hipoxemie la limită,

Scanned with OKEN Scanner

cu dovada afectării terminale a organului (hipertensiune pulmonară, policitemie etc.). Deși oxigenul poate fi prescris la cei cu hipoxemie izolată de efort sau nocturnă, cercetările de până acum nu au demonstrat vreo modificare a rezultatelor odată cu oxigenoterapia, în aceste cazuri.

60. Răspunsul este E.

(Cap. 18) Exacerbările bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) sunt marcate de creșterea dispneei, secreției de spută și modificarea culorii sputei. Exacerbările BPOC reprezintă mai mult de 10 miliarde de dolari în cheltuielile de sănătate anuale în SUA, cu morbiditate și mortalitate semnificative asociate. Tratamentul prompt poate ameliora simptomatologia și scădea spitalizările și mortalitatea în aceste cazuri. La pacienții cu insuficiență respiratorie hipercapnică, în caz de exacerbare, tratamentul care a demonstrat cea mai puternică reducere a mortalității este ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă (VNIPP), comparativ cu ventilația mecanică tradițională. De asemenea VNIPP scade necesitatea intubației endotraheale, complicațiile și durata internării în spital. Antibioticele, bronhodilatatoarele și glucocorticoizii reprezintă baza terapiei în tratamentul exacerbărilor BPOC, dar, în studii clinice, nu s-a dovedit să aibă beneficii similare asupra mortalității în situația de insuficiență respiratorie acută hipercapnică. Specific, nu este demonstrat niciun beneficiu pentru corticosteroizii orali versus intravenoși. De asemenea, alegerea antibioticului trebuie realizată pe baza tiparului de sensibilitate locală, iar nevoia de antibiotice cu spectru larg care să acopere *Pseudomonas* nu este tipic indicată.

61. Răspunsul este C.

(Cap. 18) Singurele terapii dovedite că ameliorează supraviețuirea la pacienții cu BPOC sunt stoparea fumatului, administrarea oxigenului la cei cu hipoxemie de repaus și chirurgia de reducere a volumului pulmonar într-un subgrup mic de pacienți atent selecționați. Acest pacient are probabil hipoxemie de repaus, rezultând din prezența pulsului venos jugular crescut, edemului pedal și hematocritului crescut. Teofilina crește toleranța la efort la pacienții cu BPOC prin alt mecanism decât bronhodilatația. Glucocorticoizii orali nu sunt indicați în absența exacerbării și pot conduce la complicații, dacă sunt folosiți nediferențiat. Atenololul și enalaprilul nu au rol specific în terapia BPOC, dar sunt deseori utilizați când există hipertensiune sau boală cardiovasculară concomitentă.

62. Răspunsul este E.

(Cap. 19) Pneumonia interstițială uzuală este semnul distinctiv patologic al fibrozei pulmonare idiopatice (FPI), dar poate apărea și în tulburările reumatologice sau secundar unor expuneri. Dacă nu este identificată, histologic sau serologic, nicio altă cauză, pacientului i se dă diagnosticul de FPI. FPI este o boală care se prezintă tipic cu dispnee progresivă la efort și tuse uscată la un individ mai în vârstă. Este rară la cei mai tineri de 50 de ani. La examinarea fizică, ralurile inspiratorii și hipocratismul digital sunt comune. Testele funcționale pulmonare demonstrează disfuncție ventilatorie restrictivă, cu DPCO scăzută. CT cu rezoluție mare indică fibroză interstițială, care e mai gravă la bază și începe în zonele subpleurale. Bronhoscopia este insuficientă pentru confirmarea histologică, iar biopsia pulmonară chirurgicală este necesară pentru diagnosticul definitiv. Istoricul natural de FPI este unul de progres continuu al bolii și rată de mortalitate mare. Exacerbările apar, de asemenea, cu progresia rapidă a simptomelor, asociate cu tipar de opacități difuze, tip sticlă mată, pe CT. Acestea se asociază cu mortalitate crescută. Din nefericire, nicio terapie nu s-a dovedit eficientă în tratamentul FPI. Îndrumarea pentru transplantul pulmonar sau participarea la studii clinice trebuie luată în considerare la toți pacienții cu diagnostic de FPI.

63. Răspunsul este C.

(Cap. 19) În multe cazuri de pneumopatie interstițială, bronhoscopia poate oferi anumite indicii privind cauza bolii. Hemoragia alveolară difuză (HAD) este un proces patologic care poate apărea în multe boli, inclusiv vasculită, sindromul Goodpasture, lupus eritematos sistemic, consumul de cocaină, stenoza mitrală, hemosideroza pulmonară idiopatică, printre multe altele. La bronhoscopie, medicul se așteaptă să vadă o întoarcere progresiv crescută a sângelui pe diviziunile secvențiale ale lichidului de lavaj. Examinarea microscopică va arăta macrofage încărcate cu hemosiderină și hematii. În afectarea alveolară difuză sau în cazurile de toxicitate medicamentoasă, sunt observate pneumocite atipice hiperplazice de tip II. În boala pulmonară legată de azbest, sunt găsiți corpi feruginoși și particule de praf. Limfocitoza este frecventă în pneumonita de hipersensibilitate și sarcoidoză. Pneumonita de hipersensibilitate are un raport CD4: CD8 scăzut, în timp ce sarcoidoza îl are crescut. Lichidul de lavaj bronhoalveolar din proteinoza alveolară pulmonară are aspect lăptos, cu macrofage spumoase.

64 și 65. Răspunsurile sunt E, respectiv E.

(Cap. 19) Proteinoza alveolară pulmonară (PAP) este o tulburare rară, cu o incidență de aproximativ 1 la un milion. Această boală se manifestă de obicei la cei cu vârste între 30 și 50 de ani și este ușor mai frecventă la bărbați. Au fost descrise trei subtipuri distincte: congenitală, dobândită și secundară (cel mai frecvent cauzată de silicoză acută sau neoplazii hematologice). Interesant, patogeneza bolii a fost asociată cu anticorpii la factorul de stimulare a coloniilor de granulocite macrofage (GM-CSF) în cele mai multe cazuri de boală dobândită la adulți. Biopatologia acestei boli este insuficiența clearance-ului surfactantului pulmonar. Acești pacienți se

Scanned with OKEN Scanner

prezintă tipic cu dispnee subacută de efort, oboseală și febră joasă. Anomaliile de laborator asociate includ policitemie, hipergamaglobulinemie și niveluri crescute de LDH. Clasic, aspectul la CT este descris ca „mozaic", cu infiltrate alveolare tip sticlă mată, cu distribuție perihilară și zone intercalate de plămân normal. Lavajul bronhoalveolar este diagnostic, cu cantități mari de material proteic amorf. Sunt, de asemenea, frecvent observate macrofage umplute cu material PAS-pozitiv. Tratamentul de elecție este lavajul pulmonar complet prin sondă endotraheală cu lumen dublu. Supraviețuirea la 5 ani este mai mare de 95%, deși anumiți pacienți vor necesita lavaje pulmonare complete repetate. Infecția secundară, în special cu *Nocardia*, este frecventă, iar acești pacienți trebuie urmăriți atent.

66. Răspunsul este E.

(Cap. 19) Prezentarea clinică a pacientului și imagistica CT sunt concordante cu diagnosticul de fibroză pulmonară idiopatică (FPI), manifestată histologic ca pneumonită interstițială uzuală (PIU). La examinarea microscopică, PIU este caracterizată de un aspect eterogen la magnificație mică, cu alveole adiacente de aspect normal până la alveole cu fibroză severă. Există infiltrate limfocitare și focare diseminate de fibroblaști în septurile alveolare. Fibroza de stadiu final se manifestă prin leziuni în fagure de miere, cu pierderea întregii structuri alveolare. Prezentarea clinică a FPI/PIU este dispnee de efort lent progresivă, cu tuse neproductivă. Examinarea clinică indică raluri uscate și hipocratism digital. Pacienții cu FPI sunt de obicei trecuți de 50 de ani și mai mult de două treimi au istoric de consum de tutun actual sau anterior. În situația clinică tipică a unui pacient în vârstă, CT toracică cu rezoluție mare poate fi diagnostică și arată fibroză pulmonară subpleurală, mai accentuată la bazele pulmonare. Pe măsură ce boala progresează, bronșiectazia de tracțiune și fagurele de miere sunt caracteristice pe CT. Cauza PIU este necunoscută și nicio terapie nu a arătat ameliorarea supraviețuirii în această boală, cu excepția transplantului pulmonar.

Prezența unui material dens, amorf, PAS-pozitiv, în spațiul alveolar, este caracteristică proteinozei alveolare pulmonare. Aceasta este o boală pulmonară interstițială care se prezintă cu dispnee progresivă, iar CT arată „mozaic" caracteristic, cu infiltrate tip sticlă mată și îngroșarea septurilor alveolare. Fibroza nu este prezentă. Distrucția alveolară cu modificări emfizematoase este observată în boala pulmonară obstructivă (BPOC). Prezența ralurilor fără wheezing sau hiperinflație la examinare nu sugerează BPOC. Mai mult, hipocratismul digital nu este tipic observat în BPOC. Afectarea alveolară difuză este observată în pneumonita interstițială acută și sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS). Aceste tulburări au evoluție acută, rapidă, absentă în acest caz. Formarea granuloamelor necazeoase este tipică pentru sarcoidoză, o boală sistemică prezentă de obicei la tineri. Este mult mai comună la cei de rasă afro-americană. CT tipică în sarcoidoză ar arăta infiltrate interstițiale și limfadenopatie hilară. Boala în stadiu final poate conduce la fibroză pulmonară, mai mare în lobii superiori. Granuloamele slab formate pot fi observate în pneumonita de hipersensibilitate.

67. Răspunsul este A.

(Cap 19) Complicațiile pulmonare sunt frecvente la pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES). Cea mai comună manifestare este pleurita, cu sau fără revărsat. Alte posibile manifestări includ hemoragie pulmonară, disfuncție diafragmatică cu pierderea volumelor pulmonare (așa-numitul sindrom de restricție a plămânului), boală vasculară pulmonară, pneumonită interstițială acută și bronșiolită obliterantă cu pneumonie organizată. Alte complicații sistemice ale LES determină și complicații pulmonare, inclusiv edem pulmonar uremic și complicații infecțioase. Fibroza pulmonară progresivă cronică nu este o complicație a LES. Nodulii pulmonari cavitari sunt tipici pentru granulomatoza Wegener, dar pot fi observați și într-o varietate de infecții pulmonare necrozante.

68. Răspunsul este E.

(Cap 19) Acest pacient cu artrită reumatoidă (AR) se prezintă cu simptome pulmonare, iar biopsia indică un tipar de pneumonie organizată criptogenă (POC), o manifestare pulmonară cunoscută a artritei reumatoide. POC (anterior bronșiolită obliterantă cu pneumonie organizată, BOOP) se prezintă de obicei în al cincilea sau al șaselea deceniu de viață cu boală asemănătoare răcelii. Simptomele includ febră, stare de rău general, scădere în greutate, tuse și dispnee. Ralurile inspiratorii sunt comune, și pot fi auscultate și scârțâituri inspiratorii tardive. Testele funcționale pulmonare indică boală pulmonară restrictivă. Tiparul tipic pe CT cu rezoluție înaltă este de zone neuniforme de condensare a spațiilor aeriene, opacități nodulare și opacități tip sticlă mată, mai frecvente în zonele pulmonare inferioare. Histopatologia indică prezența țesutului de granulație care blochează căile aeriene, ducturile alveolare și alveolele. Există frecvent inflamație cronică în interstițiul alveolar. Tratamentul cu steroizi în doze mari este eficient la două treimi din pacienți, cei mai mulți fiind capabili să micșoreze dozele în timpul primului an. Azatioprina este terapia imunosupresoare comun folosită în boala pulmonară interstițială cauzată de pneumonită interstițială uzuală. Deși POC poate fi considerată nerespondentă la glucocorticoizi, nu poate fi folosit un agent de primă linie fără terapie steroidiană concomitentă. AR are multiple complicații pulmonare. Totuși, terapia cu infliximab sau metotrexat, utilă în AR severă, nu este folosită în tratamentul POC. Metotrexatul are efecte secundare pulmonare și poate cauza fibroza pulmonară. Hidroxiclorochina este frecvent utilă pentru simptomele articulare

Scanned with OKEN Scanner

din tulburările autoimune. Efectul său advers major este toxicitatea retiniană și nu se cunoaște că ar cauza POC.

69. Răspunsul este B.

(Cap. 20). D-dimerii dozați prin ELISA sunt crescuți în cazul fragmentării fibrinei de către plasmină, iar prezența testului D-dimeri pozitiv poate grăbi necesitatea imagisticii adiționale pentru tromboza venoasă profundă și/sau embol pulmonar în situații clinice specifice, în care trebuie considerat că pacientul are creșterea D-dimerilor. Totuși, trebuie atenție la valorile crescute ale D-dimerilor în alte situații unde poate exista o explicație alternativă pentru nivelul ridicat. În scenariul prezentat în întrebare, singurul pacient la care se așteaptă testul D-dimeri negativ ar fi pacientul cu durere de gambă și călătorie cu avionul recentă. Prezența gradientului alveolo-arterial al oxigenului normal nu poate diferenția fiabil între cei cu embolism pulmonar și cei fără. În toate celelalte cazuri, creșterea D-dimerilor poate fi corelată cu afecțiuni medicale și nu oferă o informație diagnostică pentru specialist în legătură cu necesitatea evaluărilor suplimentare. Anumite situații clinice comune în care D-dimerii sunt crescuți includ sepsisul, infarctul miocardic, cancerul, pneumonia, statusul postoperator și trimestrele doi și trei de sarcină.

70. Răspunsul este B.

(Cap. 20) Din punct de vedere clinic, indivizii cu embol pulmonar masiv se prezintă cu hipotensiune, sincopă sau cianoză. Hipotensiunea și sincopa apar din cauza suprasarcinii ventriculare drepte acute, iar tensiunea ventriculului drept poate duce la creșterea troponinei și NT-pro-peptidului natriuretic cerebral. Ambele prezic rezultate grave în embolismul pulmonar. Semnele de prognostic ulterior ale embolismului pulmonar masiv includ prezența măririi ventriculare drepte pe CT toracică sau hipokinezia ventriculară dreaptă pe ecocardiogramă. Prezența hemoptiziei, a durerii toracice pleurale sau a tusei în asociere cu embolia pulmonară indică cel mai frecvent o leziune periferică mică.

71. Răspunsul este B.

(Cap. 20) Timp de mulți ani, imagistica ventilație-perfuzie (V-Q) a constituit standardul pentru diagnosticul embolismului pulmonar (EP). Determinarea imagisticii V-Q anormale poate fi dificilă. Pentru a denumi o scintigramă V-Q ca fiind cu probabilitate crescută, e nevoie de vizualizarea a două sau mai multe defecte segmentare de perfuzie în condiții de ventilație normală. La pacienții cu boală pulmonară subiacentă, totuși, ventilația este frecvent anormală, iar cei mai mulți pacienți cu EP nu au de fapt scintigrame V-Q cu probabilitate crescută. Când există o scintigramă V-Q cu probabilitate crescută, probabilitatea de EP este 90% sau mai mare. Alternativ, pacienții cu imagistică de perfuzie normală au o probabilitate mai mică de EP. Cei mai mulți pacienți se clasifică în probabilitate fie mică, fie intermediară de a avea EP prin imagistică V-Q. În aceste cazuri, la 40% din pacienții cu suspiciune clinică mare de EP se determină EP prin angiografie pulmonară, în ciuda scintigrafiei V-Q cu probabilitate mică. În prezent, scintigrama V-Q este depășită de angiografia CT spirală multidetector toracică. Când se compară cu CT convențională cu contrast intravenos, CT spirală multidetector poate oferi evaluarea arterelor pulmonare de la ramurile de ordinul al șaselea, un nivel de rezoluție la fel de bun sau care depășește angiografia pulmonară invazivă convențională. În plus, CT permite evaluarea ventriculilor drept și stâng, precum și a parenchimului pulmonar, pentru a oferi informații suplimentare privind prognosticul la pacienții cu dispnee. Angiografia cu rezonanță magnetică este rareori alternativa utilizată a modalităților de mai sus, la pacienții cu alergii la substanțele de contrast. Aceste tehnici oferă capacitatea de a detecta EP proximale mari, dar nu sunt fiabile pentru EP subsegmentare și segmentare.

72. Răspunsul este E.

(Cap. 20) Acest pacient se prezintă cu embol pulmonar masiv, cu hipotensiune, disfuncția ventriculului drept și hipoxemie profundă, necesitând oxigen 100%. În aceste condiții, continuarea cu anticoagulant singur este inadecvată, iar pacientul trebuie să primească suport circulator cu fibrinoliză, dacă nu există contraindicații ale terapiei. Contraindicațiile majore ale fibrinolizei includ hipertensiune mai mare de 180/110 mmHg, boală intracraniană cunoscută sau accident vascular hemoragic anterior, intervenție chirurgicală recentă sau traumatism. Schema fibrinolitică recomandată este activatorul plasminogenului tisular, 100 mg *i.v.* la două ore. Heparina trebuie continuată cu fibrinolitic, pentru a preveni reculul stării hipercoagulante odată cu disoluția cheagului. Există un risc de 10% de sângerare majoră al terapiei fibrinolitice, cu 1-3% risc de hemoragie intracraniană. Singura indicație aprobată de FDA pentru fibrinoliză în EP este pentru EP masiv cu hipotensiune care pune viața în pericol, disfuncție ventriculară dreaptă și hipoxemie refractară. În EP submasiv cu TA conservată și dovada disfuncției ventriculare stângi pe ecocardiogramă, decizia de a realiza fibrinoliză este luată în fiecare caz în parte. Pe lângă fibrinoliză, pacientul trebuie să primească suport circulator cu vasopresoare. Dopamina și dobutamina sunt vasopresoarele de elecție pentru tratamentul șocului în EP. Trebuie acordată atenție administrării lichidelor, deoarece funcționarea slabă a ventriculul drept poate tolera prost lichidele adiționale. Lichidele administrate pot agrava ischemia ventriculară dreaptă și dilata mai departe ventriculul drept, deplasând septul interventricular spre stânga și agravând debitul cardiac și hipotensiunea. Dacă pacientul avea contraindicații de fibrinoliză și a fost incapabil de stabilizare cu vasopresoare, trebuie luată în considerare îndrumarea spre embolectomie chirurgicală. Amplasarea filtrului de venă cavă inferioară nu

Scanned with OKEN Scanner

este indicată în acest moment. Prima prioritate este stabilizarea hemodinamică a pacientului. Indicațiile pentru amplasarea filtrului de venă cavă inferioară sunt sângerarea activă, prevenirea anticoagulării și tromboza venoasă profundă recurentă la anticoagulare adecvată.

73. Răspunsul este E.

(Cap. 20) Warfarina nu ar trebui folosită singular, ca terapie inițială pentru tratamentul bolii tromboembolice venoase (TEV), din două motive. Primul, warfarina nu atinge anticoagulare totală timp de cel puțin 5 zile, deoarece mecanismul său de acțiune este scăderea producției hepatice a factorilor de coagulare dependenți de vitamina K. Al doilea motiv, o reacție paradoxală care stimulează coagularea poate apărea de la inițiere, după cum ea scade și producția de proteină C anticoagulantă dependentă de vitamina K și proteină S, care au timp de înjumătățire mai mic decât factorii procoagulanți. Timp de mai mulți ani, heparina nefracționată i.v. a fost tratamentul de elecție al TEV. Totuși, necesită monitorizare frecventă a timpului de tromboplastină parțial activată (TTPa) și spitalizare până când raportul terapeutic internațional de normalizare (INR) este atins cu warfarină. Acum există mai multe alternative sigure s.c. la heparina nefracționată. Heparinele cu greutate moleculară mică (enoxaparina, tinzaparina) sunt fragmente de heparină nefracționată cu greutate moleculată mică. Acești compuși au o biodisponibilitate mai mare, timp de înjumătățire mai mare și debut mai previzibil al acțiunii. Utilizarea lor în insuficiența renală trebuie luată în calcul cu atenție, deoarece heparinele cu greutate moleculară mică sunt eliminate renal. Fondaparinux este un inhibitor direct al factorului X, care, asemenea heparinelor cu greutate moleculară mică, nu necesită monitorizarea efectelor anticoagulante, și s-a dovedit sigur și eficient în tratamentul trombozei venoase și embolismului pulmonar.

74. Răspunsul este E.

(Cap. 21) Revărsatele parapneumonice sunt una dintre cele mai frecvente cauze de revărsate pleurale exsudative. Când un revărsat este identificat în asociere cu pneumonia, este prudentă efectuarea toracocentezei, dacă lichidul poate fi accesat în siguranță. O cale de a ști dacă există destul lichid pentru toracenteză este efectuarea radiografiei în decubit lateral și observarea dacă există 10 mm de lichid care curge liber de-a lungul interferenței perete toracic-pleură. Totuși, dacă nu există strat de lichid, poate indica prezența lichidului loculat complex. Revărsatul loculat indică deseori lichid infectat și poate necesita tub de drenaj toracic sau intervenție chirurgicală. Alți factori asociați cu necesitatea de proceduri mai invazive includ pH-ul lichidului pleural sub 7,20, glucoza lichidului pleural sub 60 mg/dL (<3,3 mmol/L), colorație Gram pozitivă sau cultura lichidului pleural și prezența puroiului gros în spațiul pleural (empiem). Recurența lichidului după toracenteza inițială indică revărsat pleural complicat, dar trebuie efectuate toracenteze repetate pentru a ne asigura că nu s-au dezvoltat manifestări îngrijorătoare.

75. Răspunsul este A.

(Cap. 21) Caracteristicile lichidului pleural la acest pacient sunt concordante cu un exsudat, după criteriile Light. Aceste criterii sunt: proteinele lichidului pleural/proteinele serice >0,5, LDH lichidului pleural/LDH seric >0,6, LDH lichidului pleural mai mult de două treimi decât limita superioară serică. Dacă unul din aceste criterii este îndeplinit, revărsatul se clasifică drept exsudat. Acest pacient îndeplinește clar criteriile pentru exsudat. Revărsatele pleurale exsudative apar când există alterări ale mediului local ce modifică formarea și absorbția lichidului pleural. Cele mai frecvente cauze de revărsat pleural exsudativ sunt infecția și malignitatea. Alte cauze mai rare includ embolism pulmonar, chilotorax, boli autoimune, expunerea la azbest, reacții medicamentoase, hemotorax și chirurgia cardiacă postoperator sau alte leziuni cardiace, printre altele. Din nefericire, 25% din revărsatele transsudative pot fi incorect identificate ca exsudate după aceste criterii. Cel mai adesea, apar când revărsatul are un număr crescut de celule, cauzând creșterea LDH, sau după tratament cu diuretice, cauzând creșterea proteinelor lichidului pleural. Revărsatele transsudative sunt deseori determinate de insuficiență cardiacă, dar pot fi observate și în ciroză, sindrom nefrotic și mixedem.

76. Răspunsul este A.

(Cap. 21) Caracteristicile lichidului pleural sunt tipice de chilotorax, care apare când a avut loc o leziune a ductului toracic, conducând la acumularea de chil în spațiul pleural. Cea mai comună cauză de chilotorax este secționarea traumatică a ductului toracic, în special postchirurgical. Intervențiile chirurgicale asociate cel mai des cu chilotorax sunt esofagectomia și corectarea bolilor cardiace congenitale. Deseori, pacientul se prezintă cu dispnee rapid progresivă în câteva săptămâni de la chirurgie și are revărsate pleurale mari. Aspectul lăptos al lichidului la toracenteză trebuie să alerteze clinicianul asupra posibilității de chilotorax și să grăbească dozările nivelurilor trigliceridelor în lichidul pleural. Un nivel de trigliceride mai mare de 110 mg/dL (1,2 mmol/L) este caracteristic chilotoraxului. Tratamentul chilotoraxului este amplasarea unui tub de dren toracic cu administrarea de octreotid, un analog de somatostatină. Deși nu e în totalitate clar de ce este eficient, ipoteza este că acesta scade fluxul sângelui splenic și astfel reduce producerea trigliceridelor și fluxul prin ductul toracic. Pacienții sunt deseori solicitați să oprească aportul oral total, pentru a scădea consecutiv producerea de chil. Dacă măsurătorile conservatoare eșuează, poate fi realizată ligatura ductului toracic. Drenajul prelungit prin tubul toracic este contraindicat totuși, deoarece conținutul crescut de proteine din lichidul drenat poate duce la malnutriție și risc crescut de infecție.

Scanned with OKEN Scanner

77. Răspunsul este B.

(Cap. 21) Pneumotoraxul spontan primar apare în absența traumatismului toracic. Cei mai mulți indivizi care se prezintă cu pneumotorax spontan primar sunt tineri, iar pneumotoraxul spontan primar apare aproape exclusiv la fumători, fumatul fiind factorul primar de risc. Este, de asemenea, mai frecvent la bărbați și a fost asociat cu tip constituțional longilin, slab. Cauza primară este ruptura bulelor pleurale sau a chisturilor apicale mici, iar CT toracică este deseori normală. Aproximativ jumătate din persoane vor prezenta mai mult de un pneumotorax spontan primar. Tratamentul inițial este aspirația simplă cu ac, realizată cel mai frecvent cu ghidaj ecografic sau CT. Oxigenul este administrat simultan pentru a grăbi resorbția aerului rezidual în spațiul pleural. Dacă tratamentul conservator eșuează, poate fi realizată toracostomia cu tub de drenaj. Pneumotoraxul neresorbit sau recurent necesită deseori toracoscopie, cu capsarea bulelor și abraziune pleurală, tratament eficient în aproape 100% din cazuri.

78. Răspunsul este B.

(Cap. 21) Cea mai frecventă cauză a revărsatului pleural este insuficiența ventriculară stângă. Revărsatele pleurale apar în insuficiența cardiacă atunci când există forțe hidrostatice crescute care mărește lichidul interstițial pulmonar, iar drenajul limfatic este inadecvat pentru a îndepărta lichidul. Revărsatele drepte sunt mai frecvente decât cele stângi în insuficiența cardiacă. Toracenteza va arăta lichid transsudativ. Pneumonia poate fi asociată cu revărsat sau empiem parapneumonic. Pleureziile parapneumonice sunt cele mai comune cauze de revărsate pleurale exsudative și sunt secundare insuficienței cardiace ca o cauză de revărsate pleurale. Empiemul se referă la revărsat pleural purulent gros. Neoplazia este a doua cea mai frecventă cauză de revărsat pleural exsudativ. Cancerele de sân și pulmonar și limfoamele cauzează 75% din toate revărsatele pleurale maligne. La toracenteză, lichidul este exsudativ. Ciroza și embolul pulmonar sunt de departe cauze mai rare de revărsat pleural.

79. Răspunsul este E.

(Cap. 22) Pacienții cu scleroză laterală amiotrofică (SLA) dezvoltă deseori hipoventilație din cauza implicării pompei musculare respiratorii – diafragmul, mușchii intercostali și sternocleidomastoidieni. Ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă (VNIPP) a fost utilizată cu succes în terapia pacienților cu hipoventilație, cum ar fi SLA. VPPNI nocturnă poate ameliora hipercapnia diurnă, prelungi supraviețuirea și poate îmbunătăți calitatea vieții legată de sănătate. Ghidurile curente în SLA sunt pentru instituirea VPPNI dacă există simptome de hipoventilație și Pa_{CO_2} este 45 mmHg sau mai mare, desaturarea nocturnă sub 89% este documentată 5 minute consecutive, presiunea inspiratorie maximală este mai mică de 60 cm H_2O și CVF este mai mică de 50% din cea prezisă. Simptomele hipoventilației nu sunt particulare SLA și pot include: dispnee în timpul activităților cotidiene, ortopnee în bolile care afectează funcția diafragmatică, calitate slabă a somnului, somnolență diurnă, cefalee matinală, anxietate și tuse ineficientă în boala neuromusculară.

80. Răspunsul este C.

(Cap. 22) Pacientul are distrofie musculară și prezintă risc pentru dezvoltarea hipoventilației. Mulți pacienți cu hipoventilație sunt relativ asimptomatici sau doar susțin simptome după întrebări punctate despre calitatea somnului, cefalee matinală sau ortopnee din cauza slăbiciunii diafragmatice. Pacientul descris aici are hipoxemie simptomatică și radiografie toracică normală, în afară de volumele pulmonare mici. Nepotrivirea ventilație-perfuzie și șuntul sunt improbabil prezente fără infiltrate, astfel, atelectazie, dopuri mucoase și pneumonie nu sunt răspunsurile corecte. Acest pacient nu are factorii de risc descriși pentru methemoglobinemie. Cea mai probabilă explicație este prezența hipoventilației cu hipoxie alveolară din cauza $PaCO_2$ crescute prin ecuația gazelor alveolare. Gazometria arterială ar confirma aceasta prin creșterea $PaCO_2$, scăderea PaO_2 și gradient A-a normal.

81. Răspunsul este B.

(Cap. 22) Efectele fiziologice ale hipoventilației sunt tipic mărite în timpul somnului, din cauza reducerii consecutive a unităților respiratorii. Hipercapnia cauzează vasodilatație cerebrală, care se manifestă ca cefalee la trezire. Aceasta dispare de obicei curând după trezire, deoarece tonusul vascular cerebral revine la normal odată cu creșterea ventilației. Pacienții cu treziri nocturne frecvente din somn și cei cu hipoventilație nocturnă acuză frecvent somnolență diurnă și pot prezenta și confuzie și oboseală. Hipoventilația determină creșterea PCO_2 și scăderea obligatorie a PO_2. Hipoxemia poate stimula eritropoieza și conduce la policitemie. Odată cu tulburările hipoventilației centrale, pacienții pot avea și afectarea reflexelor nervilor cranieni sau a funcției musculare, ce determină aspirație.

82. Răspunsul este D.

(Cap. 24) Indicațiile comune pentru transplantul pulmonar includ BPOC, FPI, boala pulmonară supurativă, precum fibroza chistică, și hipertensiunea arterială pulmonară. Supraviețuirea la cinci ani este similară pentru toate indicațiile pentru transplantul pulmonar, de aproximativ 50%. Pentru cele mai multe indicații, transplantul pulmonar dublu este procedura preferată și este obligatoriu pentru pacienții cu boală pulmonară supurativă ca fibroza chistică. În general, la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, transplantul pulmonar dublu este preferat, din cauza preocupării pentru supracirculația în patul vascular de rezistență scăzută al plămânului transplantat, când este prezent un

Scanned with OKEN Scanner

plămân nativ cu rezistență vasculară pulmonară marcat crescută. Este foarte rar ca boala primară să reapară după transplant, iar acest lucru nu a fost descris în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică. Ventriculul drept este puternic plastic și își va recupera funcția după ce rezistența vasculară pulmonară crescută este îndepărtată prin transplantul pulmonar. Consecutiv, este rară realizarea transplantului cord-pulmon la pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară, dacă nu există boală cardiacă congenitală complexă concomitentă care nu poate fi reparată în timpul transplantului pulmonar.

83. Răspunsul este A.

(Cap. 24) Complicațiile pe termen lung ale transplantului pulmonar sunt multisistemice și variază de la boli care afectează plămânul și sunt complicațiile unui corp străin intratoracic la boală de organe la distanță, cauzate fie de infecție, fie de complicații ale terapiei imunosupresoare. Deși osteoporoza, tulburările limfoproliferative post-transplant și boala renală cronică sunt complicații importante ale steroizilor, inhibitorilor calcineurinei și altor agenți pentru imunosupresie, complicațiile majore post-transplant sunt în plămâni. Disfuncția primară de grefă este o formă de leziune pulmonară acută imediat după transplantul pulmonar și este relativ rară, cu boală severă în doar 10-20% din cazuri. Complicațiile căilor aeriene, precum dehiscența sau stenoza anastomozei, au rate similare de apariție, dar de obicei pot fi tratate bronhoscopic cu supraviețuire bună. Rejecția organului transplantat este foarte frecventă și reprezintă limitarea principală a rezultatelor mai bune pe termen mediu și lung. Rejecția apare ca rejecție celulară acută, deseori prezentându-se cu tuse, febră joasă, dispnee, infiltrate pe radiografie și declinul funcției pulmonare. În schimb, rejecția cronică se prezintă tipic cu obstrucție avansată la testele funcționale pulmonare, fără infiltrate și cu agravarea dispneii de efort. Această constelație la pacienții post-transplant este denumită sindromul de bronșiolită obliterantă. 50% din pacienții cu transplant pulmonar au anumite grade de sindrom bronșiolitic obliterant și este principalul impediment pentru supraviețuirea mai bună pe termen lung. Terapia este deseori cu imunosupresie crescută, deși nu există un consens despre cum se face sau durata acestei augmentări.

84. Răspunsul este B.

(Cap. 24) Boala renală cronică este o constatare comună la pacienți după transplant pulmonar și este asociată cu rezultate mai slabe. În timp ce rareori pacienții pot avea sindrom hemolitic-uremic subiacent bolii renale, acesta este de obicei acut și cea mai comună etiologie a declinului progresiv gradual al funcției renale este neuropatia prin inhibitorii de calcineurină. Ciclosporina și tacrolimusul sunt inhibitorii calcineurinei frecvent folosiți în schemele imunosupresoare, după transplantul pulmonar. Mecanismul exact al acestei toxicități este neclar, dar poate include toxicitatea directă a inhibiției sistemului calcineurină-NFAT în rinichi, alterarea fluxului sangvin glomerular și interacțiunile gazdă-mediu în rinichi cu inhibitorii calcineurinei. Prednisonul, albuterolul și micofenolat mofetilul nu sunt cunoscuți a fi nefrotoxici.

85. Răspunsul este B.

(Cap. 24) Momentul optim pentru transplantul pulmonar este critic pentru ameliorarea supraviețuirii și adăugarea anilor de viață ajustați calitativ. Indivizii cu fibroză chistică pot fi luați în considerare pentru transplant pulmonar când VEMS este mai mic de 30% din prezis sau când scade rapid. Alte indicații pentru transplantul pulmonar în fibroza chistică includ insuficiență respiratorie dependentă de oxigen, hipercapnie și hipertensiune pulmonară.

86. Răspunsul este D.

(Cap. 26) Ventilația noninvazivă a câștigat teren, deoarece este eficientă în anumite afecțiuni, precum insuficiență respiratorie cronică și acută și este asociată cu mai puține complicații, respectiv pneumonie și traumatism laringo-traheal. Limitarea majoră a aplicării extinse a fost intoleranța pacientului din cauză că masca etanșă necesară pentru VNI poate cauza disconfort fizic și emoțional. În plus, VNI a avut succes limitat la pacienții cu insuficiență respiratorie acută hipoxemică, pentru care intubația endotraheală și ventilația mecanică convențională rămân metoda ventilatorie de elecție. Cel mai important grup de pacienți care beneficiază de o perioadă de probă de VNI sunt cei cu exacerbări ale BPOC, ce conduc la acidoză respiratorie (pH <7,35). Experiența din mai multe studii randomizate, bine realizate, a arătat că la pacienții cu insuficiență ventilatorie caracterizați prin pH sanguin între 7,25 și 7,35, VNI este asociată cu rate de eșec mai mici (15-20%) și rezultate mai bune (rată de intubație, lungimea perioadei de internare și, în anumite serii, rata mortalității). La cei mai grav bolnavi, cu pH sub 7,25, rata eșecului VNI este invers proporțională cu severitatea acidozei respiratorii, cu insuficiență mai mare pe măsură ce pH-ul scade. La pacienții cu acidoză mai ușoară (pH >7,35), VNI nu este mai bună decât terapia convențională, ce include livrare controlată de oxigen și farmacoterapie pentru exacerbările BPOC (corticoizi sistemici, bronhodilatatoare și, la nevoie, antibiotice). Contraindicațiile VNI sunt enumerate în Tabelul 26-1.

87. Răspunsul este A.

(Cap. 26) Modurile ventilației diferă prin modalitatea cum sunt declanșate, iterate și limitate respirațiile. Toate modurile permit determinarea limitei fie de presiune, fie de volum. Ventilația controlată asistată și ventilația obligatorie intermitentă sincronizată (VOIS) sunt iterate de volum, în care un volum fix este livrat de aparat pacien-

Scanned with OKEN Scanner

tului, utilizând presiunea inspiratorie necesară. Controlul presiunii și susținerea presiunii sunt iterate de presiune, în care este impusă o limită cunoscută a presiunii, iar volumul livrat de dispozitiv poate varia. Presiunea pozitivă continuă a căilor aeriene nu alterează presiunea sau livrarea unui volum fix la pacient. Controlul asistat și VOIS diferă de răspunsul la respirațiile inițiate de pacient. Ambele vor livra un volum fix când pacientul nu inițiază o respirație. Totuși, cu VOIS, dacă pacientul respiră cu o frecvență mai mare decât cea setată pe dispozitiv, fiecare respirație spontană este dependentă complet de efortul pacientului. La controlul asistat, fiecare respirație inițiată de pacient peste frecvența setată este susținută de dispozitiv prin livrarea frecvenței setate. La pacienții cu frecvență respiratorie mai mare, poate apărea hipoventilație și PEEP intrinsecă din cauza timpului inadecvat pentru expirul întregului volum curent. La pacientul descris, deoarece fiecare respirație inițiată fie de pacient, fie de dispozitiv, este la o frecvență setată și la un volum fix, aceasta este concordantă cu ventilația mecanică pe modul control asistat.

88. Răspunsul este D.

(Cap. 26) Determinarea momentului când un individ este candidatul potrivit pentru o probă de respirație spontană este importantă în îngrijirea pacienților ventilați mecanic. Un pas important inițial în determinarea faptului dacă pacientul poate fi extubat cu succes este evaluarea statusului său mental. Acest lucru poate fi dificil dacă pacientul este sedat și se recomandă ca sedarea să fie întreruptă zilnic pentru scurte perioade, pentru a permite evaluarea statusului mental. S-a dovedit că întreruperea zilnică a sedării scade durata ventilației mecanice. Dacă pacientul este incapabil să răspundă la comenzi sau este complet obnubilat, prezintă risc crescut de aspirație și este improbabil să fie extubat cu succes. În plus, pacientul trebuie să fie stabil hemodinamic și leziunea pulmonară să fie stabilă sau să se amelioreze. Dacă aceste condiții sunt îndeplinite, pacientul trebuie să fie pe ventilație de suport minimă. Aceasta include capacitatea de a menține pH între 7,35 și un gradient SaO_2 mai mare de 90% în timpul primirii FiO2 de 0,5 sau mai puțin și PEEP de 5 cmH_2O sau mai mică. Prezența respirațiilor rapide superficiale în timpul perioadei de probă de respirație spontană identifică pacienții la care extubarea cu succes este mai puțin probabilă.

89. Răspunsul este B.

(Cap. 26) Pacienții inițiați pe ventilație mecanică necesită o varietate de măsuri de susținere. Sedarea și analgezia cu combinație de benzodiazepine și narcotice sunt frecvent folosite pentru a menține confortul pacientului și siguranța în timpul ventilației mecanice. Analizele recente au arătat utilitatea minimizării sedării la pacienții în stare critică. Totuși, controlul adecvat al durerii este o componentă esențială a confortului pacientului. În plus, pacienții sunt imobilizați și astfel prezintă un risc mai mare de dezvoltare a trombozei venoase profunde și emboliei pulmonare. Profilaxia cu heparină nefracționată sau heparină cu greutate moleculară mică trebuie administrată subcutanat. Profilaxia împotriva leziunilor difuze ale mucoasei gastrointestinale este, de asemenea, indicată, în special la indivizii cu lezare neurologică și la cei cu insuficiență respiratorie severă și sindrom de detresă respiratorie a adultului. Supresia acidului gastric poate fi realizată cu antagoniștii receptorilor H2, inhibitorilor pompei protonice și sucralfat. Este, de asemenea, recomandat ca indivizii la care se așteaptă intubare mai mult de 72 de ore să primească suport nutritiv. Agenții prokinetici sunt deseori necesari. Modificările frecvente de poziție și supravegherea atentă pentru leziunile tegumentare trebuie instituite în toate unitățile de terapie intensivă, pentru minimizarea dezvoltării ulcerelor de decubit. În trecut, modificările frecvente ale circuitului ventilatorului au fost studiate ca o măsură de prevenție a pneumoniei asociate ventilației mecanice, dar au fost ineficiente și pot chiar crește riscul acestei pneumonii.

90. Răspunsul este D.

(Cap. 26) Ventilația mecanică este utilizată frecvent pentru a susține ventilația la pacienții cu insuficiență respiratorie deopotrivă hipoxemică și hipercapnică. Ventilația mecanică oferă aer cald, umidificat căilor aeriene, în concordanță cu setările prestabilite ale ventilatorului. Ventilatorul servește ca sursă de energie pentru inspirație, dar expirația este un proces pasiv, condus de reculul elastic pulmonar și al peretelui toracic. PEEP poate fi folosită pentru a preveni colapsul în expirație. Consecințele fiziologice ale PEEP includ presarcină scăzută și postsarcină scăzută. Presarcina scăzută poate apărea din cauză că PEEP reduce întoarcerea venoasă în atriul drept și se poate manifesta ca hipotensiune, în special la un individ cu depleție volumică. În plus, PEEP este transmisă cordului și vaselor mari. Această interacțiune complicată conduce la o scădere a postsarcinii și poate fi benefică pentru indivizii cu depresia funcției cardiace. Când se utilizează ventilația mecanică, specialistul trebuie să fie, de asemenea, conștient de alte potențiale consecințe fiziologice ale setărilor ventilatorului. Setările inițiale alese de specialist includ modul de ventilație, frecvența respiratorie, fracția de oxigen inspirat și volumul curent, dacă ventilația e iterată de volum, sau presiunea maximă, dacă e aleasă ventilația iterată de presiune. Terapeutul respirator are, de asemenea, capacitatea de a modifica frecvența fluxului inspirator și forma undei pentru livrarea modului de ventilație ales. Aceste alegeri pot avea consecințe importante fiziologice pentru pacient. La indivizii cu boală pulmonară obstructivă, este importantă maximizarea timpului de expirație. Acest lucru poate fi făcut prin scăderea frecvenței respiratorii sau scăderea timpului inspirator (scăderea raportului inspirație-expirație, expirație prelungită), realizată prin creșterea ratei fluxu-

Scanned with OKEN Scanner

lui inspirator. Trebuie avută grijă la alegerea volumului curent inspirat în modurile de ventilație iterată de volum, deoarece volumele curente mari inspirate pot contribui la dezvoltarea leziunii pulmonare acute cauzate de supradistensia alveolară.

91. Răspunsul este B.

(Cap. 26) Pacienții intubați pentru insuficiență respiratorie din cauza bolii pulmonare obstructive (astm sau BPOC) prezintă risc de dezvoltare a presiunii pozitive teleexpiratorii intrinseci (auto-PEEP). Din cauză că aceste afecțiuni sunt caracterizate de limitarea fluxului expirator, este necesar un timp expirator mare pentru a permite o expirație completă. Dacă pacientul este incapabil să expire total, se dezvoltă auto-PEEP. Prin respirații repetate, presiunea generată de auto-PPET continuă să crească și împiedică întoarcerea venoasă la ventriculul drept. Rezultă hipotensiune și crește riscul de pneumotorax. Ambele afecțiuni trebuie luate în considerare la evaluarea pacientului. Totuși, deoarece zgomotele respiratorii sunt auscultate bilateral, pneumotoraxul este mai puțin probabil, iar tubul de toracostomie nu este indicat în acest moment. Cel mai probabil, la acest pacient s-a dezvoltat auto-PEEP, deoarece în prezent este agitat și hiperventilat, ca efect al agentului paralitic care se estompează. În ventilația mod AC (control asistat), fiecare efort respirator oferă un volum curent total de 550 mL și există un timp redus de expirație, permițând auto-PEEP să apară. Managementul imediat al acestui pacient trebuie să includă deconectarea de la ventilator pentru a-i permite să expire complet și să scadă auto-PEEP. Un bolus de lichide poate crește temporar TA, dar nu ar elimina cauza subiacentă a hipotensiunii. După tratamentul auto-PEEP, prin deconectarea pacientului de la ventilator, este importantă sedarea, pentru prevenirea apariției ulterioare a auto-PEEP prin scăderea frecvenței respiratorii la rata setată a ventilatorului. Sedarea poate fi obținută cu o combinație de benzodiazepine și narcotice sau propofol. Inițierea suportului vasopresor nu este indicată decât dacă alte măsuri nu reușesc să trateze hipotensiunea și se suspicionează că sepsisul este cauza hipotensiunii.

92. Răspunsul este A.

(Cap. 26) Pentru a obține căi aeriene stabile pentru ventilația mecanică invazivă, pacienții trebuie să suporte în siguranță intubația endotraheală. La cei mai mulți pacienți, pentru realizarea intubației endotraheale sunt folosiți agenții paralitici în combinație cu sedativele. Succinilcolina este un agent blocant neuromuscular depolarizant, cu timp de înjumătățire scurt, și unul din cel mai frecvent utilizați agenți. Totuși, deoarece depolarizează joncțiunea neuromusculară, succinilcolina nu poate fi folosită la indivizii cu hiperkalemie, deoarece medicamentul poate cauza creșteri suplimentare ale nivelului de potasiu și potențiale aritmii cardiace fatale. Anumite afecțiuni în care este relativ contraindicată folosirea succinilcolinei din cauza riscului de hiperkalemie includ insuficiență renală acută, leziuni de zdrobire, distrofie musculară, rabdomioliză și sindromul de liză tumorală. Supradoza de acetaminofen nu este o contraindicație pentru succinilcolină, dacă nu este prezentă insuficiență renală concomitentă.

93. Răspunsurile sunt: 1-C; 2-B; 3-D; 4-A.

(Cap 27, 28 și 30) O varietate de agenți vasopresori sunt disponibili pentru suportul hemodinamic. Efectele acestor medicamente depind de efectul lor asupra sistemului nervos simpatic de a produce modificări ale frecvenței cardiace, contractilității cardiace și tonusului vascular periferic. Stimularea receptorilor α1-adrenergici din vascularizația periferică cauzează vasoconstricție și ameliorează TAM prin creșterea rezistenței vasculare sistemice. β1-receptorii sunt localizați în primul rând în cord și determină creșterea contractilității și frecvenței cardiace. β2-receptorii se găsesc în circulația periferică și determină vasodilatație și bronhodilatație. Fenilefrina acționează singură ca agonist α-adrenergic. Este considerată agent de linia a doua în șocul septic și este deseori folosită în anestezie pentru corectarea hipotensiunii după inducția anesteziei. Este utilă și în șocul spinal. Acțiunea dopaminei depinde de dozajul utilizat. La doze mari, dopamina are afinitate mare pentru α-receptori, dar, la doze mai mici (<5 μg/kg/ min), nu. În plus, dopamina acționează pe β1-receptori și receptorii dopaminergici. Efectul asupra acestor receptori este mai mare la doze mai mici. Norepinefrina și epinefrina influențează atât receptorii α, cât și β1, pentru a crește rezistența vasculară periferică, frecvența cardiacă și contractilitatea. Norepinefrina are activitate mai mică pe β1 decât epinefrina sau dopamina și, astfel, are mai puțină tahicardie asociată. Norepinefrina și dopamina sunt terapiile de primă linie recomandate pentru șocul septic. Epinefrina este medicamentul de elecție pentru șocul anafilactic. Dobutamina este în principal β1-agonist, cu efecte mai puține pe β2-receptori. Dobutamina crește debitul cardiac prin ameliorarea contractilității cardiace și frecvenței cardiace. Dobutamina poate fi asociată cu dezvoltarea hipotensiunii, din cauza efectelor sale pe β2-receptori, care determină vasodilatație și scăderea rezistenței vasculare sistemice.

94 și 95. Răspunsurile sunt B, respectiv C.

(Cap. 27) Șocul hipovolemic este cea mai obișnuită formă de șoc și apare fie prin hemoragie, fie prin scăderea volumului plasmatic sub formă de pierderi gastrointestinale, urinare sau insensibile. Simptomele șocului hemoragic și ale celui nehemoragic sunt nediferențiate. Hipovolemia ușoară este considerată pierderea a mai puțin de 20% din volumul sangvin și de obicei se prezintă cu tablou clinic redus, cu excepția tahicardiei ușoare. Pierderea de 20-40% din volumul sangvin induce în mod tipic ortostaza. Pierderea a peste 40% din volumul sangvin conduce

Scanned with OKEN Scanner

la manifestările clasice ale șocului: tahicardie marcată, hipotensiune, oligurie și în final obnubilare. Perfuzia sistemului nervos central este menținută până când șocul devine sever. Oliguria este un parametru clinic foarte important care ajută la ghidarea resuscitării volumetrice. După evaluarea căii aeriene adecvate și a respirației spontane, resuscitarea inițială țintește reexpansiunea volumului intravascular și controlul pierderilor în desfășurare. Resuscitarea volemică trebuie inițiată cu perfuzie *i.v.* rapidă de ser fiziologic sau lactat Ringer. În studiile comparative, soluțiile coloidale nu au adăugat niciun beneficiu comparativ cu cristaloidele și, de fapt, par să crească mortalitatea la pacienții cu traumatisme. Șocul hemoragic cu pierderi sangvine continue și hemoglobină de 10 g/dL sau mai puțin ar trebui tratat cu transfuzii de hematii. După ce hemoragia este controlată, transfuziile cu hematii trebuie realizate doar pentru hemoglobină de 7 g/dL sau mai puțin. Pacienții care rămân hipotensivi după resuscitarea volemică au un prognostic foarte slab. La aceștia trebuie inițiate suportul inotrop și monitorizarea intensivă. Algoritmul pentru resuscitarea pacientului în șoc este ilustrat în Figura 27-3.

96. Răspunsul este D.

(Cap. 27) Pacientul este în șoc cardiogen prin infarct miocardic cu supradenivelarea ST. Șocul este un sindrom clinic în care organele vitale nu sunt perfuzate adecvat. Înțelegerea fiziologiei șocului subiacent este un factor crucial în determinarea managementului adecvat. Debitul cardiac este determinantul major al perfuziei tisulare și este produsul volumului sistolic și frecvenței cardiace. În schimb, volumul sistolic este determinat de presarcină sau umplerea ventriculară, postsarcină sau rezistența la ejecția ventriculară și contractilitatea miocardică. La acest pacient, miocardul hipoxic și afectat a pierdut brusc o mare parte din funcția contactilă, iar volumul sistolic va crește rapid, scăzând debitul cardiac. Rezistența vasculară sistemică va crește pentru a îmbunătăți întoarcerea sângelui la cord și creșterea volumului sistolic. Presiunea venoasă centrală este crescută ca o consecință a creșterii rezistenței vasculare, scăderii debitului cardiac și fluxului de avans slab și vasoconstricției mediate neuroendocrin. Fiziopatologia altor forme de șoc este arătată în Tabelul 27-4, comparativ.

97. Răspunsul e C.

(Cap. 28) Incidența anuală a sepsisului a crescut la > 700 000 de persoane anual în SUA, iar sepsisul numără peste 200 000 de decese anual. Aproximativ două treimi din cazurile de sepsis apar la persoane cu alte comorbidități semnificative, iar incidența bolii crește cu vârsta și comorbiditățile preexistente. În plus, se crede că incidența sepsisului e în creștere ca rezultat al multor altor factori. Aceștia includ longevitatea persoanelor cu boli cronice, precum SIDA, și riscul crescut de sepsis al celor cu SIDA. Practicile medicale au influențat și ele riscul de sepsis, cu risc crescut legat de creșterea consumului de medicamente antimicrobiene, agenți imunosupresori, ventilație mecanică și catetere și alte dispozitive.

98. Răspunsul este B.

(Cap. 28) Sepsisul este răspunsul inflamator sistemic care se dezvoltă ca reacție la o sursă microbiană. Pentru a diagnostica sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS), un pacient trebuie să aibă două sau mai multe din următoarele condiții: (1) febră sau hipotermie, (2) tahipnee, (3) tahicardie sau (4) leucocitoză, leucopenie sau leucocite tinere peste 10%. Această pacientă îndeplinește criteriile de sepsis cu șoc septic, deoarece are trei criterii pentru SIRS cu prezența disfuncției de organ și hipotensiune persistentă, în ciuda resuscitării lichidelor. Pacienta a primit 2 L de coloid *i.v.* și acum are presiune venoasă centrală de 18 cm H_2O. Administrarea continuă a volumelor mari de lichide poate conduce la edem pulmonar, deoarece presiunea venoasă centrală este destul de mare. În acest punct, administrarea lichidelor trebuie continuată, dar cu rată mai mică de perfuzie. La această pacientă, care primește cronic glucocorticoizi pentru afecțiune inflamatorie subiacentă, trebuie administrată doza de stres de steroizi, deoarece supresia suprarenaliană va preveni dezvoltarea răspunsului normal de stres în fața SIRS. Dacă pacienta nu răspunde la glucocorticoizi, trebuie trecută pe terapie vasopresoare. Diagnosticul insuficienței suprarenaliene poate fi foarte dificil la pacienții în stare critică. În timp ce nivelul cortizolului plasmatic sub 15 μg/mL indică insuficiență suprarenaliană (producție inadecvată de cortizol), mulți experți apreciază în prezent că testul de stimulare cu hormon adrenocorticotrop nu este util pentru detectarea gradelor mai puțin profunde de deficiență corticosteroidiană la pacienții critici. Un singur studiu mic a sugerat că norepinefrina poate fi preferată față de dopamină pentru șocul septic, dar aceste date nu au fost confirmate în alte studii. Ghidul „supraviețuitorului sepsisului" afirmă că fie norepinefrina, fie dopamina trebuie luată în considerare ca agent de primă linie pentru tratamentul șocului septic. Transfuzia cu hematii la pacienții în stare critică a fost asociată cu risc mai mare de dezvoltare a leziunii pulmonare acute, sepsis și deces. Valoarea prag a hemoglobinei de 7g/dL s-a dovedit la fel de sigură ca valoarea de 10g/dL și este asociată cu mai puține complicații. La această pacientă, transfuzia sangvină nu este indicată, dar poate fi luată în considerare dacă saturația oxigenului venos central este sub 70%, pentru ameliorarea livrării oxigenului la țesuturi. O alternativă la transfuzia sangvină în acest caz este utilizarea dobutaminei pentru a ameliora debitul cardiac.

99. Răspunsul este C.

(Cap. 28) Sepsisul apare ca rezultat al reacției inflamatorii care se dezvoltă ca răspuns la o infecție. Pentru dezvoltarea sepsisului sever nu este necesară inva-

Scanned with OKEN Scanner

zia microbiană a fluxului sangvin. De fapt, rezultatele hemoculturii sunt pozitive în doar 20-40% din cazurile de sepsis sever și în doar 40-70% din cazurile de șoc septic. Răspunsul sistemic la infecție a fost demonstrat clasic prin răspunsul la lipopolizaharide (LPS) sau endotoxină. LPS leagă receptorii pe suprafața monocitelor, macrofagelor și neutrofilelor, determinând activarea acestor celule pentru a produce o varietate de mediatori inflamatori și citokine, cel mai important fiind factorul de necroză tisulară α (TNF-α). Acesta stimulează leucocitele și celulele endoteliului vascular să elibereze alte citokine (precum și TNF-α suplimentar), pentru a exprima molecule de suprafață celulară care sporesc aderiunea neutrofile-endoteliu la locul infecției și pentru a crește producția de prostaglandine și leucotriene. În timp ce nivelurile sangvine de TNF-α nu sunt crescute la indivizii cu infecții localizate, ele cresc la cei mai mulți pacienți cu sepsis sever și șoc septic. Mai mult, perfuzia i.v. de TNF-α poate provoca anomaliile caracteristice SIRS. Deși TNF-α este un mediator central, este doar una dintre multele molecule proinflamatorii care contribuie la apărarea înnăscută a gazdei. Chemokinele, predominante interleukina-8 (IL-8) și IL-17, atrag neutrofilele circulante la locul infecției. Acestea și alte citokine proinflamatorii interacționează probabil sinergic cu altele și cu mediatori adiționali, pentru a stimula procesul activării complementului și a crește factorii procoagulanți, leziunile celulare și tromboza intravasculară. Nonlinearitatea și multiplicitatea acestor interacțiuni a făcut dificilă interpretarea rolurilor jucate de mediatori individuali în țesuturi și sânge. Acest proces este menit să blocheze microorganismele invadatoare pentru a preveni răspândirea infecției în alte țesuturi, dar în cazurile sepsisului sever, acesta determină hipoxie tisulară și leziune celulară continuă. În plus, hipotensiunea sistemică se dezvoltă ca o reacție la mediatorii inflamatori și apare în ciuda nivelurilor crescute de catecolamine plasmatice. Fiziologic, se manifestă ca o scădere marcantă a rezistenței vasculare sistemice, în ciuda dovezii de activitate simpatică crescută. Supraviețuirea în sepsis s-a îmbunătățit mult în ultimele decenii, ca urmare a progreselor în îngrijirea de suport în unitățile de terapie intensivă.

100. Răspunsul este B.

(Cap.28) Deoarece mortalitatea din sepsis a crescut în ultimii 20 de ani, au fost realizate mai multe cercetări în încercarea de a limita mortalitatea. Chimioterapia antimicrobiană trebuie inițiată cât de curând, după ce probele de sânge sau din alte locuri relevante pot fi obținute pentru cultură. O analiză sistematică retrospectivă largă a pacienților care au dezvoltat șoc a descoperit că intervalul dintre debutul hipotensiunii și administrarea chimioterapiei antimicrobiene adecvate a fost determinantul major al rezultatului; o întârziere mică, chiar de o oră, a fost asociată cu rate de supraviețuire mai mici. Antibioticele empirice trebuie să aibă acoperire largă pe microorganismele Gram pozitive și negative. În general, terapia combinată nu are avantaje față de monoterapia cu antibiotice cu spectru larg. Utilizarea antibioticelor necorespunzătoare, definită pe baza sensibilității microbiene locale și ghidurilor publicate de terapie empirică, a fost asociată cu rate de supraviețuire de cinci ori mai mici, chiar și în rândul pacienților cu rezultate negative ale culturilor. Au fost dezvoltate terapii specifice pentru a ținti răspunsul inflamator la sepsis, în particular efectul răspunsului inflamator asupra sistemului coagulării. Din păcate, niciuna din terapiile orientate pe fiziopatologie nu a demonstrat beneficiu consistent în sepsis. Recent, proteina C activată (α-drotrecogin), aprobată de FDA pentru tratamentul șocului septic, a fost recent scoasă de pe piață de producător după ce studiul European PROWESS-SHOCK nu a arătat un beneficiu în supraviețuire. Terapia cu bicarbonat este folosită în mod obișnuit când în șocul septic este prezentă acidoza metabolică severă (pH < 7,2). Totuși, nu există nicio dovadă că bicarbonatul îmbunătățește hemodinamica, răspunsul la vasopresoare sau rezultatele în șocul septic. La pacienții cu șoc septic, nivelurile vasopresinei plasmatice cresc tranzitoriu, dar apoi scad dramatic. Studii incipiente au descoperit că perfuzia cu vasopresină poate inversa șocul septic la anumiți pacienți, reducând sau eliminând necesitatea de catecolamine vasopresoare. Mai recent, un studiu clinic randomizat, care a comparat vasopresina plus epinefrina cu norepinefrina singură la 776 de pacienți cu șoc septic dependent de presoare, nu a descoperit nicio diferență între grupurile de tratament la rezultatul primar ale studiului, mortalitatea în ziua 28. Deși unii pacienți cu sepsis pot beneficia de transfuzia cu hematii, eritropoietina nu este folosită pentru tratamentul anemiei în sepsis.

101. Răspunsul este B.

(Cap. 29) LPA și ARDS sunt caracterizate de leziuni pulmonare difuze, infiltrate radiologice bilaterale și hipoxemie, în absența hipertensiunii atriale stângi. LPA sunt considerate o formă mai puțin severă de leziune pulmonară difuză care poate evolua la ARDS sau care poate justifica terapia intensivă pentru a împiedica progresia. Distincția dintre LPA și ARDS este făcută de magnitudinea raportului PaO_2/FiO_2, cu ARDS definit prin raport de 200 mmHg sau sub și LPA – 300 mmHg sau sub. Multe afecțiuni medicale și chirurgicale sunt asociate cu dezvoltarea LPA și ARDS, dar cele mai multe cazuri (>80%) sunt cauzate de un număr relativ mic de tulburări clinice, mai ales sindromul sepsic sever și pneumonia bacteriană (40-50%), traumatisme, transfuzii multiple, aspirația conținutului gastric și supradoze de medicamente. Cele mai frecvente afecțiuni chirurgicale din ARDS sunt în rândul pacienților cu traumatism, contuzie pulmonară, fracturi osoase multiple și traumatisme ale peretelui toracic sau torace instabil, dar traumatismul cranian, iminența de înec, inhalarea de toxine și arsurile sunt cauze rare. Riscul dezvoltării ARDS este mare la

Scanned with OKEN Scanner

pacienții cu mai mult de o afecțiune medicală sau chirurgicală predispozantă (ex. riscul de ARDS crește de la 25%, la pacienții cu traumatism sever, la 56% la cei cu traumatism și sepsis). Mai multe alte variabile clinice au fost asociate cu dezvoltarea ARDS: vârsta, abuzul cronic de alcool, acidoza metabolică, severitatea bolii critice.

102. Răspunsul este D.

(Cap. 29) Până acum, în ciuda investigației intensive a terapiilor multiple bazate pe fiziopatologie, singura intervenție care scade mortalitatea la pacienții cu ARDS a fost o strategie de ventilație mecanică cu un volum curent mic (6 mL/kg greutate corporală ideală). Rațiunea pentru această intervenție este că supradistensia alveolelor normale la pacienții cu ARDS stimulează suplimentar lezarea pulmonară. Menținerea unei presiuni de umplere atrială stângă normală sau mică este, de asemenea, recomandată pentru pacienții cu ARDS. Minimizează edemul pulmonar și previne scăderea suplimentară a oxigenării arteriale și complianței pulmonare, îmbunătățește mecanica pulmonară și scurtează ședereа în unitatea de terapie intensivă și durata ventilației mecanice. Numeroase studii au demonstrat că plasarea pacientului în poziție de pronație poate ameliora oxigenarea, dar nu au existat beneficii consistente pentru mortalitate. Alte strategii „protectoare pulmonare" de ventilație mecanică (ventilația cu frecvență mare, presiunea teleexpiratorie pozitivă crescută, măsurarea curbei presiune-volum) sunt în cercetare. Mediatorii inflamatori și leucocitele sunt abundente în plămânii pacientului cu ARDS. Au fost făcute multe încercări de a trata deopotrivă ARDS precoce și tardiv cu glucocorticoizi, pentru a reduce inflamația pulmonară nocivă potențială. Puține studii au arătat vreun beneficiu. Dovezile actuale *nu* susțin folosirea glucocorticoizilor în doze mari în îngrijirea pacienților cu ARDS. Similar, ARDS este caracterizat prin deficiență de surfactant, dar administrarea surfactantului exogen nu are randament în rezultatele clinice (în contrast cu beneficiul dramatic în leziunile pulmonare neonatale). Vezi Tabelul 29-3.

103. Răspunsul este E.

(Cap. 29) Estimările recente ale mortalității pentru ARDS variază de la 26 la 44%. Rata mortalității în ARDS este larg atribuibilă cauzelor nonpulmonare, sepsisul și insuficiența de organ nepulmonar reprezentând mai mult de 80% din decese. Mortalitatea cauzată de insuficiență respiratorie hipoxemică nu este tipică. Gradul hipoxemiei în cursul ARDS nu este un predictor puternic al rezultatului. Factorii de risc majori pentru mortalitatea prin ARDS includ vârsta, afecțiuni medicale cronice sau disfuncții de organ preexistente și severitatea bolii critice (numărul insuficiențelor de organ). Pacienții cu ARDS prin leziuni pulmonare directe (inclusiv pneumonie, contuzie pulmonară și aspirație) au rata mortalității de aproape două ori mai mare decât a celor cu cauze indirecte ale leziunilor pulmonare, dar pacienții chirurgicali și cu traumatism cu ARDS, în special cei fără leziuni pulmonare directe, au o rată de supraviețuire mai bună decât alți pacienți cu ARDS. Majoritatea pacienților își recuperează funcția pulmonară aproape normală într-un an. La un an după extubarea endotraheală, mai mult de o treime din supraviețuitorii ARDS au valori spirometrice și capacitate de difuziune normale, iar cei mai mulți din restul pacienților au doar anomalii ușoare ale funcției pulmonare. Spre deosebire de riscul de mortalitate, recuperarea funcției pulmonare este puternic asociată cu extinderea leziunii pulmonare în ARDS incipient. În îngrijirea supraviețuitorilor ARDS, este important să se conștientizeze potențialul poverii substanțiale a simptomelor emoționale și respiratorii. Aceștia au rate considerabile de depresie și tulburare de stres posttraumatic.

104. Răspunsul este A.

(Cap. 30) Șocul cardiogen (ȘC) este caracterizat prin hipoperfuzie sistemică, cauzată de depresia severă a indexului cardiac (<2,2 L/min/m^2) și hipotensiune arterială sistolică susținută (<90 mmHg), în ciuda presiunii de umplere crescute (presiunea capilară pulmonară blocată >18 mmHg). Este asociată cu rate de mortalitate intraspitalicească de peste 50%. Infarctul miocardic (IM) acut cu disfuncție ventriculară este cea mai frecventă cauză de șoc cardiogen. Alte complicații ale IM acut, precum insuficiența mitrală sau ruptura peretelui liber, sunt mult mai rare. ȘC este principala cauză de deces la pacienții internați cu IM. Terapia de reperfuzie precoce scade incidența ȘC. Șocul este asociat tipic cu IM cu supradenivelarea segmentului ST și este mai rar cu IM fără supradenivelare ST. La pacienții cu IM acut, vârsta înaintată, sexul feminin, IM în antecedente, diabetul și localizarea anterioară a IM se asociază cu risc crescut de ȘC. Șocul asociat cu un prim IM inferior trebuie să urgenteze căutarea unei cauze mecanice. Reinfarctul rapid după IM crește riscul de ȘC. Două treimi din pacienții cu ȘC au stenoze care limitează fluxul în toate cele trei artere coronare principale, iar 20% au stenoza arterei coronare principale stângi. ȘC poate apărea rar în absența stenozei semnificative, așa cum se vede în cardiomiopatia Takotsubo/balonarea apicală a VS.

105. Răspunsul este A.

(Cap. 30) La pacienții cu infarct miocardic acut și șoc cardiogen, intervenția coronariană percutanată poate îmbunătăți rata mortalității și rezultatele. Stabilizarea unui pacient în șoc cardiogen este prima manevră importantă. Terapia inițială este țintită pe menținerea perfuziei sistemice și coronariene adecvate, prin creșterea TA sistemice cu vasopresoare și ajustarea statusului volumului la un nivel ce asigură presiunea de umplere ventriculară stângă optimă. HipoTA diastolică este dăunătoare, deoarece reduce fluxul sangvin coronarian. Totuși, vasopresoarele și agenții inotropi au potențialul de a exacerba procesul

Scanned with OKEN Scanner

ischemic prin creșterea consumului de oxigen miocardic, creșterea frecvenței cardiace sau creșterea postsarcinii ventriculului stâng. Norepinefrina se asociază cu mai puține efecte adverse, inclusiv aritmii, comparativ cu dobutamina. Dobutamina are o acțiune mai mare inotropă decât cronotropă, dar poate determina reducerea TA din cauza vasodilatației. Contrapulsația aortică cu balon intraaortic (IAPB) este utilă în stabilizarea rapidă a pacienților, deoarece este capabilă de creșterea deopotrivă a TA diastolice și a debitului cardiac. Balonul este umflat automat în timpul diastolei incipiente, crescând fluxul sangvin coronarian, și se colabează în sistola incipientă, reducând postsarcina VS. IAPB ameliorează temporar statusul hemodinamic la cei mai mulți pacienți cu șoc cardiogen. Prin contrast cu agenții vasopresori și inotropi, consumul de O_2 miocardic este redus, ameliorând ischemia. IAPB este contraindicată dacă este prezentă insuficiența aortică sau se suspicionează disecția aortică.

106. Răspunsul este E.

(Cap. 31) Cel mai obișnuit mecanism electric pentru stopul cardiac este fibrilația ventriculară (FV), responsabilă de 50-80% din stopurile cardiace. Bradiaritmiile persistente severe, asistola și activitatea electrică fără puls (AEFP: activitate electrică organizată, neobișnuit de lentă, fără răspuns mecanic, numită anterior disociație electromecanică) cauzează alte 20-30%. Tahicardia ventriculară susținută fără puls (o aritmie rapidă distinctă de AEFP) este un mecanism mai rar. Stările de debit cardiac scăzut acut, cu debut precipitat, pot, de asemenea, să se prezinte clinic ca stop cardiac. Aceste cauze hemodinamice includ emboluri pulmonare acute masive, pierdere sangvină internă de la anevrism aortic rupt, anafilaxie intensă și ruptură cardiacă cu tamponadă după infarctul miocardic (IM). Morțile subite din aceste cauze nu sunt incluse tipic în categoria moarte subită cardiacă.

107. Răspunsul este A.

(Cap. 31) Probabilitatea resuscitării cu succes din stopul cardiac este corelată cu intervalul de la debutul pierderii circulației la instituirea eforturilor de resuscitare, locul în care apare evenimentul, mecanismul (fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară, activitate electrică fără puls, asistolă) și statusul clinic al pacientului înaintea stopului cardiac. Revenirea circulației și ratele de supraviețuire ca rezultat al defibrilării scad aproape liniar din primul minut până la 10 minute. După cinci minute, ratele de supraviețuire nu sunt mai bune de 25-30% în cazurile extraspitalicești. Instituțiile în care este posibilă instituirea resuscitării cardiopulmonare (RCP) prompte urmată de defibrilare promptă oferă o șansă mai bună de rezultate de succes. Totuși, rezultatele în unitățile de terapie intesivă (UTI) și alte medii intraspitalicești sunt influențate puternic de statusul clinic anterior al pacientului. Rezultatul imediat este bun pentru stopul cardiac în unitățile de terapie intensivă în prezența unui eveniment cardiac acut sau a unei tulburări metabolice tranzitorii, dar supraviețuirea în rândul pacienților cu boală cardiacă cronică foarte avansată sau boli avansate necardiace (ex. insuficiență renală, pneumonie, sepsis, diabet, cancer) este scăzută și nu mai bună în cazurile intraspitalicești decât în cele din afara spitalului. Supraviețuirea din stop cardiac neașteptat în zone nemonitorizate din spital nu este cu mult mai bună decât în cazurile cu martori în afara spitalului. Ca urmare a implementării sistemelor de răspuns comunitar, supraviețuirea din stopul cardiac în afara spitalului s-a îmbunătățit, deși rămâne mică, în cele mai multe circumstanțe. Probabilitatea supraviețuirii în locurile publice o depășește pe cea de la domiciliu. Acest lucru e posibil deoarece mulți pacienți cu stop cardiac la domiciliu au boală cardiacă subiacentă severă. Rata de succes pentru resuscitarea inițială și supraviețuirea la externare după un stop cardiac în afara spitalului depind puternic de mecanismul evenimentului. Cele mai multe stopuri cardiace cauzate de fibrilație ventriculară (FV) încep cu un traseu de tahicardie ventriculară nesusținută sau susținută (TV), care degenerează apoi în FV. Când mecanismul este TV fără puls, rezultatul este mai bun; FV este următoarea cea mai de succes, iar asistola și AEFP generează rezultate statistice sumbre. Vârsta avansată, de asemenea, influențează negativ șansele resuscitării de succes și rezultatul după resuscitare.

108. Răspunsul este D.

(Cap. 34) Alterările conștienței sunt printre cele mai frecvente motive de internare în spital și apar frecvent la pacienții grav bolnavi. Când se evaluează un pacient cu alterarea conștienței, specialistul trebuie să aibă un cadru pentru înțelegerea spectrului de excitabilitate care poate apărea. *Coma* este un termen înțeles frecvent greșit care se referă la o stare profundă, asemănătoare somnului, din care pacientul nu poate fi trezit. Un pacient cu stupor poate fi trezit perioade scurte cu stimuli nocivi, iar somnolența se referă la un pacient care poate fi trezit ușor, cu menținerea atenției pentru perioade scurte. Alte afecțiuni care modifică capacitatea pacientului de a răspunde corespunzător la stimuli sunt deseori confundate cu coma. Starea vegetativă este o stare de veghe, dar fără răspuns, ce poate apărea la un pacient care s-a trezit din comă și este asociată cu afectare cerebrală bilaterală extensivă. Un pacient în stare vegetativă poate deschide ochii spontan și deseori poate urmări obiecte. În plus, pacientul are păstrate funcțiile respiratorie și autonomă, precum și mișcarea spontană a extremităților. Totuși, nu apar răspunsuri cu semnificație la stimuli, iar starea vegetativă este deseori denumită „comă vigilă". Acest pacient ar fi caracterizat ca fiind într-o stare vegetativă persistentă, deoarece durata stării vegetative a fost 1 an. În acest moment, probabilitatea unei recuperări depline a facultăților mentale este aproape nulă. Un pacient cu un nivel de conștiență minim poate avea comportament vocal sau motor rudimentar și răspunsuri minimale la sti-

Scanned with OKEN Scanner

muli externi. Alte afecțiuni care pot fi greșit interpretate includ mutismul akinetic, catatonia, abulia și sindromul *locked-in*.

109. Răspunsul este A.

(Cap. 34) Moartea cerebrală apare când funcția cerebrală a încetat, dar pacientul continuă să aibă activitate cardiacă în timp ce este susținut de mijloace artificiale. Dacă un individ este diagnosticat cu moarte cerebrală, terapiile de susținere a vieții sunt retrase. Deși acest lucru poate apărea fără consimțământul familiei, cu siguranță este importantă comunicarea deschisă cu familia, pentru a permite stoparea îngrijirii fără conflicte. Cele mai multe spitale au dezvoltat protocoale specifice pentru diagnosticul pacienților cu moarte cerebrală. Trei elemente esențiale trebuie demonstrate pentru diagnosticul morții cerebrale. Primul, pacientul trebuie să aibă lezare corticală extinsă, cu absența completă a răspunsului la toți stimulii externi. Al doilea, pacientul trebuie să nu aibă nicio dovadă de funcționare a trunchiului cerebral, cu pierderea reflexelor oculovestibular și corneean și absența reacției pupilare la lumină. În sfârșit, trebuie să existe dovada lipsei activității bulbare, manifestate de apnee. Când se examinează moartea cerebrală, pacientul nu ar trebui să primească nicio medicație ce ar putea modifica conștiența. Examinarea la patul bolnavului va confirma absența reactivității la stimuli și lipsa funcției trunchiului cerebral. Testul apneei este examinarea finală în realizarea evaluării morții cerebrale. Acest test este important pentru documentarea absenței funcției bulbului rahidian. Pentru ca rezultatul testului de apnee să fie precis, dioxidului de carbon trebuie să i se permită să crească la un nivel care ar stimula respirația. Când se realizează testul, pacientul este preoxigenat cu oxigen 100%, susținut pe parcursul testului. În acest moment, suportul ventilator este oprit. În absența oricărei respirații, dioxidul de carbon crește cu 2-3 mmHg/min și este necesar pentru creșterea presiunii parțiale arteriale a dioxidului de carbon între 50 și 60 mmHg. Dacă pacientul are $PaCO_2$ normală înaintea începerii testului apneei, testul tipic trebuie continuat timp de cel puțin 5 minute pentru a fi valid. Pacientul este observat în ceea ce privește efortul respirator, iar nivelul $PaCO_2$ este deseori măsurat la sfârșitul testului pentru confirmarea faptului că creșterea dioxidului de carbon este adecvată pentru stimularea respirației. Anumiți pacienți pot avea instabilitate cardiovasculară, ce face realizarea testului de apnee riscantă, deoarece nu se dorește ca el să conducă la colaps cardiovascular. În aceste condiții, electroencefalograma, care demonstrează absența activității electrice, este folosită ca test diagnostic adjuvant. Pot fi utilizate metode mai noi de testare, precum scintigrafia cerebrală cu radionuclizi, angiografia cerebrală și ecografia Doppler transcraniană, dar aceste teste sunt mai puțin validate. În cele mai multe cazuri, dovada clinică a morții cerebrale trebuie susținută timp de 6-24 de ore, înainte de stoparea îngrijirii.

110. Răspunsul este E.

(Cap. 34) Herniereа foraminală, care forțează amigdalele cerebelare în foramen magnum, conduce la compresia bulbului și stop respirator consecutiv. Herniereа transtentorială centrală apare când talamusul medial comprimă mezencefalul, deoarece îl deplasează prin deschiderea tentorială; pupilele miotice și somnolența sunt semnele clinice clasice. Starea *locked-in* este de obicei cauzată de infarctul sau hemoragia punții ventrale; alte cauze includ sindromul Guillain-Barré și folosirea anumitor agenți blocanți neuromusculari. Catatonia este o stare semivigilă, observată mai frecvent ca manifestare a tulburărilor psihotice, precum schizofrenia. Paralizia nervului trei apare din herniere transtentorială uncală, în care girusul temporal medial anterior herniază în porțiunea anterioară a deschiderii tentoriale, anterior de mezencefalul adiacent. Coma poate apărea din cauza compresiei mezencefalului.

111. Răspunsul este D.

(Cap. 35) Specialiștii care îngrijesc persoanele în stare critică sunt deseori solicitați să determine prognosticul după evenimente care conduc la leziuni cerebrale anoxic-ischemice, inclusiv stop cardiac prelungit, șoc și intoxicație cu monoxid de carbon. Lipsa circulației cerebrale peste 3-5 minute determină de cele mai multe ori cel puțin o deteriorare cerebrală permanentă minoră, care poate fi dificil de prezis. În primele ore după un eveniment anoxic-ischemic, membrii familiei solicită deseori informații privind prognosticul, iar examinarea clinică după 72 de ore oferă indicii importante pentru orice recuperare importantă a funcției cerebrale ce se poate produce. Totuși, înainte de realizarea examinării, pacientul trebuie să fie într-o stare clinică stabilă fără medicație sau alți factori clinici, pentru examinare corespunzătoare. În ultimii ani, studiile clinice au susținut folosirea hipotermiei induse pentru ameliorarea rezultatelor neurologice după stopul cardiac, iar practica clinică curentă este de a scădea temperatura corpului la 33°C, timp de 12-24 de ore. Pentru asigurarea confortului pacientului în timpul hipotermiei induse și prevenirea creșterii temperaturii corporale de la frisoane, pacientul este puternic sedat și deseori paralizat pe durata hipotermiei și în procesul de reîncălzire. Dat fiind faptul că acest pacient este hipotermic, sedat și paralizat, în momentul de față examinarea clinică nu poate oferi informații prognostice familiei.

Dacă pacientul nu ar fi fost hipotermic, paralizat și sedat, examinarea inițială trebuie să evalueze funcțiile trunchiului cerebral, pentru a determina prezența morții cerebrale. Dacă funcțiile trunchiului cerebral sunt prezente, alte semne clinice de prognostic slab în primele 1-3 zile sunt: prezența status epilepticus, mioclonus frecvent, lipsa de răspuns la potențialele evocate somatosenzoriale sau nivelul enolazei specifice neuronilor mai mare de 33 µg/L. După 72 de ore, pacientul este deseori reevaluat pentru răspunsul la stimuli nocivi și reacția corneeană

Scanned with OKEN Scanner

sau pupilară. Absența răspunsului sau un răspuns motor extensor doar în acest moment prezice o probabilitate de 0-3% de recuperare neurologică pe termen lung.

112. Răspunsul este C.

(Cap. 35) Când un pacient se prezintă la departamentul de urgențe cu cefalee severă, cel mai rapid diagnostic, potențial letal, este hemoragie subaracnoidiană. Cea mai importantă cauză a HSA în afară de traumatism este ruptura unui anevrism saciform, iar anumiți pacienți pot prezenta o sângerare santinelă de la o rupturã mică, oferind o fereastră de oportunitate pentru tratamentul definitiv al anevrismului înainte de o sângerare mai substanțială.

Cel mai frecvent simptom al HSA este cefaleea severă, abruptă la debut. Aproximativ 50% din indivizi experimentează pierderea bruscă a cunoștinței, cauzată de creșterea rapidă a presiunii intracraniene, urmată de cefalee severă la recăpătarea conștienței. Alte caracteristici frecvente asociate cu HSA sunt agravarea durerii la efort sau aplecare înainte, rigiditatea gâtului și voma. În 95% din cazuri, sângele din spațiul subarahnoidian este vizibil la CT cefalică fără contrast. Totuși, dacă evenimentul a apărut cu peste 3 zile în urmă, ca în acest caz, sângele poate să nu mai fie observat. În această situație, pacientul trebuie să suporte o puncție lombară pentru a determina dacă hematiile sunt prezente în LCR, fără eliminarea lor. În acest stadiu, hematiile probabil au suferit un anumit grad de liză, rezultând coloratia galbenă caracteristică a LCR, denumită xantocromie. Intensitatea de vârf a xantocromiei este la 48 de ore, dar persistă 1-4 săptămâni. Dacă puncția lombară demonstrează xantocromie, evaluarea ulterioară va consta cel mai probabil într-o angiografie cerebrală convențională patru vase, pentru localizarea anevrismului și oferirea unei metode potențiale de tratament prin tehnici endovasculare. Angiografia CT poate fi folosită ca alternativă pentru localizare, dar nu oferă oportunitate pentru intervenție. Puncția lombară, de asemenea, va evalua meningita și encefalita posibile în acest caz. Testele diagnostice de cultură adecvate și de reacție de polimerizare în lanț trebuie incluse în evaluarea diagnostică.

113. Răspunsul este A.

(Cap. 35) Acest pacient se prezintă cu HSA cauzată de ruptura arterei cerebrale anterioare și are dovadă de hipertensiune intracraniană, cu devierea liniei mediene pe CT cefalică. El a suferit repararea anevrismului, iar îngrijirea actuală trebuie să se concentreze pe managementul medical al HSA. Anumite principii ale managementului medical al HSA includ tratamentul hipertensiunii intracraniene (HTIC), managementul TA, prevenirea vasospasmului și a resângerării. Un pacient care nu răspunde, cu dovadă de hipertensiune intracraniană, trebuie imediat să suporte ventriculostomie de urgență, ce permite măsurarea presiuni intracraniene (PIC) și poate trata HTIC. Alte strategii de tratament al HTIC includ hiperventilație, manitol, sedare și hipernatremie. Dacă pacientul supraviețuiește sângerării inițiale a anevrismului și acesta este tratat, principala cauză de morbiditate și mortalitate după HSA este dezoltarea vasospasmului cerebral. Vasospasmele apar la aproximativ 30% din pacienți după HSA, tipic între ziua 4 și 14, cu un vârf în ziua 7. Eforturile de a preveni vasospasmul includ administrarea de nimodipină 60 mg oral la fiecare 4 ore. Mecanismul de acțiune nu este clar; poate acționa pentru limitarea vasospasmului, dar este probabil și să prevină leziunea cerebrală indusă de ischemie. Când se administrează blocantul canalelor de calciu, este important să se prevină hipotensiunea. Administrarea concomitentă a vasopresoarelor poate fi necesară. În plus, cei mai mulți pacienți primesc și expansiune volemică. Această terapie este cunoscută ca terapia „triplu H", pentru hipertensiune, hipervolemie și hemodiluție. Glucocorticoizii nu sunt utilizați în tratamentul HSA. Nu există dovezi că reduc edemul cerebral sau că au efect neuroprotector.

114. Răspunsul este D.

(Cap. 35) Acest pacient are dovada de HTIC și necesită management de urgență. O varietate de manevre pot scădea acut PIC. Hiperventilația cauzează vasoconstricție, reducând volumul sângelui cerebral și scăzând PIC. Totuși, aceasta poate fi folosită doar o perioadă scurtă, deoarece scăderea fluxului sangvin cerebral este de durată limitată. Manitolul, diuretic osmotic, este recomandat în cazurile de HTIC rezultată din edemul citotoxic. Lichidele hipotonice trebuie evitate. În schimb, soluția salină hipertonă este administrată pentru a crește nivelul sodiului și a preveni agravarea edemului. Un tratament definitiv, ce scade PIC, este ventriculostomia, prin care presiunea excesivă poate fi diminuată prin drenarea LCR. Scăderile ulterioare ale TAM pot agrava starea clinică a pacientului. Pacientul a avut deja o reducere mai mare de 20% a TAM – scăderea recomandată în cazurile de urgențe hipertensive. În plus, prezintă semnele de HTIC, ceea ce indică faptul că presiunea de perfuzie cerebrală (TAM – PIC) a fost scăzută. Paradoxal, pacientul poate avea nevoie de un agent vasopresor pentru creșterea TAM și, astfel, ameliorarea perfuziei cerebrale. În sfârșit, în cazurile de HTIC, nitroprusiatul nu este un antihipertensiv recomandat intravenos, deoarece determină vasodilatație arterială și poate scădea presiunea de perfuzie cerebrală și agrava funcția neurologică.

115. Răspunsul este B.

(Cap. 36) Criteriile comun acceptate pentru inițierea pacienților pe dializă de întreținere includ prezența simptomelor uremice, prezența hiperkalemiei ce nu răspunde la managementul conservator, expansiunea persistentă a volumului extracelular în ciuda diureticelor, acidoză refractară la terapie medicală, diateză hemoragică sau clearance-ul de creatinină ori RFG estimată sub

Scanned with OKEN Scanner

10 mL/min pe 1,73 m^2. Doar valorile ureei sau creatininei sangvine sunt inadecvate pentru inițierea dializei.

116. Răspunsul este E.

(Cap. 26) Hipotensiunea este cea mai frecventă complicație a hemodializei. Există multe etiologii potențiale ale hipotensiunii, incluzând folosirea antihipertensivelor, ultrafiltrarea excesivă, deteriorarea răspunsurilor vasoactive sau autonome, afectarea rezervei cardiace și schimburile osmolare. Cauzele mai rare includ reacții la aparatul de dializă și insuficiență cardiacă de debit crescut corelată cu fistula arteriovenoasă (AV) mare. Pentru ameliorarea toleranței hemodinamice la hemodializă, pot fi utilizate manipularea tamponului pentru dializat, modificarea timpului de ultrafiltrare și midodrina. Pacienții cu hipotensiune neașteptată sau nouă în timpul dializei stabile trebuie evaluați și pentru infecția grefei sau bacteriemie.

117. Răspunsul este E.

(Cap. 36) Complicația majoră a terapiei de dializă peritoneală este peritonita, printre altele, precum infecțiile neperitoneale asociate cateterului, creșterea în greutate, tulburări metabolice și uremie reziduală. Peritonita este de obicei un rezultat al eșecului tehnicii sterile în timpul procedurii de schimb. Infecția transvisceral de la intestin este mult mai rară. Din cauza dextrozei crescute utilizate în dializat, mediul este favorabil dezvoltării infecției bacteriene. Aceasta poate fi diagnosticată prin prezența a peste 100/m^3 leucocite cu peste 50% celule polimorfonucleare la microscopie. Dializatul tulbure și durerea abdominală sunt cele mai comune simptome. Bacteriile cele mai frecvent izolate sunt din flora cutanată, precum *Staphilococcus*. Au fost descrise și organisme Gram-negative, fungi și micobacterii. O analiză sistematică recentă Cochrane (Wiggins Kj et al: Treatment for peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art No. CD005284. DOI: 10.1002/14651858.CD005284.pub2) a concluzionat că administrarea intraperitoneală de antibiotice a fost mai eficientă decât cea intravenoasă, iar tratamentul adjuvant cu urokinază sau lavajul peritoneal nu oferă avantaje. Vancomicina intraperitoneal este frecvent terapia empirică inițială.

118. Răspunsul este C.

(Cap. 36) Cea mai comună cauză a mortalității la pacienții cu boală renală în stadiu terminal este boala cardiovasculară (AVC și infarct miocardic). Deși mecanismele subiacente ce conduc la această asociere sunt în cercetare, se consideră că factorii de risc comuni pentru diabet, hipertensiune și dislipidemie, pe lângă riscurile specifice precum inflamația crescută, hiperhomocisteinemia, anemia și funcția vasculară alterată, joacă un rol important. Dializa ineficientă sau inadecvată este un risc pentru pacienții cu acces vascular dificil sau aderență slabă la terapie. Pacienții pe hemodializă prezintă risc și deseori dezvoltă complicații neurologice, hematologice și infecțioase. Cu toate acestea, cel mai mare risc pentru supraviețuire la acești pacienți este și cea mai frecventă cauză de deces în populația generală.

119. Răspunsul este B.

(Cap. 36) Deși doza este curent definită ca un derivat al clearance-ului ureei fracționate, factorii de asemenea importanți includ dimensiunea pacientului, funcția renală reziduală, aportul proteic dietetic, comorbiditățile și gradul de anabolism/catabolism. Eficacitatea dializei depinde de rata debitului contracurent a dializatului. Numărul de ore/ședință prescrise pentru un pacient este derivat din doza de dializă și este individualizat.

120. Răspunsul este A.

(Cap. 36) Concentrația potasiului din dializat este de obicei 2,5 mcq/L, dar poate varia în funcție de potasiul seric predializă. Acest pacient poate necesita o concentrație de potasiu în dializat mai mică. Modelarea sodiului este o ajustare a sodiului dializat care poate reduce incidența hipotensiunii la sfârșitul ședinței de dializă. Defectele aldosteronului, dacă există, probabil nu joacă un rol la acest pacient, deoarece rinichii săi nu sunt perfuzați. Astfel, nefrectomia nu va controla probabil potasiul. Similar, deoarece pacientul este probabil anuric, diureticele de ansă nu sunt eficiente pentru a efectua kaliureză. Acest pacient nu are indicații aprobate pentru implantarea unui defibrilator.

121. Răspunsul este D.

(Cap. 39) Hemofiliile sunt tulburări ereditare X-linkate care determină deficiența factorului VIII (hemofilia A) sau a factorului IX (hemofilia B). Hemofiliile afectează aproape 1 din 10.000 de bărbați la nivel mondial, hemofilia A fiind responsabilă de 80% din cazuri. Clinic, nu există diferențe între hemofilia A și B. Prezentarea bolii depinde mult de activitatea reziduală a factorilor VIII sau IX. Boala severă este tipic observată când activitatea factorului este mai mică de 1% și boala moderată apare când nivelurile variază între 1% și 5%. Manifestarea clinică a bolii moderate și severe este sângerarea frecventă în articulații, țesuturi moi și mușchi, apărută după traumatisme minime sau chiar spontan. Când activitatea factorului este mai mare de 25%, sângerarea apare doar după traumatisme majore sau chirurgie, iar diagnosticul nu poate fi pus, dacă nu se observă un timp de tromboplastină parțial activată prelungit la examinarea de laborator de rutină. Pentru a pune diagnosticul definitiv, este necesară dozarea nivelurilor specifice de factor VIII și IX. Fără tratament, speranța de viață este limitată, dar, date fiind modificările terapiei începând cu anii 1980, speranța de viață atinge 65 de ani. Tratamentul precoce al hemofiliei necesită plasmă concentrată, care a fost folosită pentru realizarea concentratelor de fac-

Scanned with OKEN Scanner

tor. Dat fiind numărul mare de donatori necesar pentru generarea concentratelor de factor și nevoia frecventă de transfuzie la anumiți indivizi, patogenii transmisibili sangvin precum HIV și hepatita C sunt printre cauzele care conduc la deces la pacienții cu hemofilie. În anii 1990, au fost dezvoltați factorii VII și IX recombinați. Profilaxia primară este administrată indivizilor cu nivel de referință al activității factorilor sub 1%, pentru a preveni sângerarea spontană, în special hemartrozele. Deși această strategie este puternic recomandată, doar aproximativ 50% din pacienții eligibili primesc profilaxie, din cauza costurilor mari și a necesității de perfuzii intravenoase regulate. Când un individ are suspiciune de sângerare, tratamentul trebuie să înceapă cât de repede posibil și neîntârziat, până când nivelul activității factorului revine la normal. Concentratele de factor trebuie administrate pentru a crește nivelul de activitate la 50% pentru hematoame mari sau sângerări musculare profunde, iar un individ poate necesita tratament o perioadă de 7 zile sau mai mult. Pentru sângerări ușoare, inclusiv hemartroze necomplicate, nivelul țintit al activității factorului este 30-50%, cu menținerea nivelului între 15% și 25% timp de 2-3 zile după transfuzia inițială. Pe lângă tratamentul cu concentrate de factori, trebuie avută grijă la evitarea medicației ce inhibă funcția trombocitară. DDAVP, un analog al desmopresiunei, poate fi administrat ca terapie adjuvantă pentru episoadele de sângerare acută din hemofilia A, deoarece poate determina creșterea tranzitorie a nivelurilor de factor VIII și factor von Willebrand, din cauza eliberării din celulele endoteliale. Această medicație este utilă tipic doar în boala ușoară până la moderată. Medicația antifibrinolitică, precum acidul tranexamic sau acidul ε-amino-caproic, este utilă în stimularea hemostazei din sângerarea mucoaselor.

122. Răspunsul este D.

(Cap. 39) Coagularea intravasculară diseminată (CID) este o coagulopatie consumptivă, caracterizată prin formarea de fibrină intravasculară difuză ce depășește mecanismele anticoagulante naturale ale corpului. CID este cel mai frecvent asociată cu sepsisul, traumatismul sau neoplazia ori complicațiile obstetricale. Patogeneza CID nu este complet elucidată, dar implică expunere intravasculară la fosfolipidele din țesuturile afectate, hemoliză și lezare endotelială. Aceasta conduce la stimularea căilor procoagulante, cu generare necontrolată de trombină și ischemie microvasculară. Apare hiperfibrinoliza secundară consecutivă. Manifestările clinice primare ale CID sunt sângerarea la locul puncției, peteșiile și echimozele. Pot apărea hemoragie severă gastrointestinală și pulmonară. Diagnosticul clinic de CID este bazat pe constatările de laborator în cazurile clinice adecvate, cum ar fi sepsisul sever. Deși nu există un singur test pentru CID, constelația comună a constatărilor de laborator este trombocitopenia (<100 000/ μL), timpul de protrombină și timpul de tromboplastină parțial activată crescuți, dovada anemiei hemolitice microangiopate și producerea crescută a degradării fibrinei și D-dimeri. Nivelul fibrinogenului poate fi mai mic de 100 mg/dL, dar deseori nu scade acut dacă CID nu este foarte severă. Tratamentul primar al CID este tratarea cauzei subiacente care, în acest caz, ar fi antibioticoterapia direcționată împotriva *Neisseria meningitidis*. Pentru pacienții asemănători acestuia, care au sângerări corelate cu CID, trebuie încercată corectarea coagulopatiei. Trebuie administrate transfuzii cu trombocite și plasmă proaspăt congelată (PPC). În plus, este indicat crioprecipitatul, pe măsură ce nivelul de fibrinogen este sub 100 mg/dL. În general, sunt necesare 10 U de crioprecipitat la fiecare 2-3 unități de PPC. În CID acută, heparina nu s-a dovedit utilă și poate crește sângerarea. Terapia cu heparină în doze mici (5-10 U/kg) este folosită în CID cronică de grad mic, cum este în leucemia promielocitară acută sau îndepărtarea fetusului decedat.

123. Răspunsul este E.

(Cap. 39) Vitamina K este o vitamină liposolubilă care joacă un rol esențial în hemostază. Este absorbită în intestinul subțire și depozitată în ficat. Servește drept cofactor în carboxilarea enzimatică a reziduurilor acidului glutamic pe proteinele complexului protrombinei. Cele trei cauze principale ale deficienței vitaminei K sunt: aportul dietetic slab, malabsorbția intestinală și boala hepatică. Proteinele complexului protrombinei (factorii II, VII, IX și X și proteina C și proteina S) scad în deficitul de vitamină K. Factorii VII și proteina C au cei mai mici timpi de înjumătățire, astfel, scad primii. Prin urmare, deficiențele de vitamină K se manifestă întâi prin prelungirea timpului de protrombină. În deficitul sever, va fi prelungit și timpul de trombină parțial activată. Factorul VIII nu este influențat de vitamina K.

124. Răspunsul este E.

(Cap. 39) Hemofilia de tip A este cauzată de deficitul factorului de coagulare VIII. Substituția acestuia este cea mai bună cale de tratament. Încetarea tratamentului cu aspirină sau cu antiinflamatoare nesteroidiene este recomandată. Plasma proaspăt congelată (PPC) conține plasmă concentrată de la subiecți umani. Crioprecipitatul se referă la PPC refrigerată, obținându-se precipitarea materialului în partea inferioară a plasmei. Acest produs conține aproximativ jumătate din activitatea factorului VIII în a zecea parte din volumul PPC. Prin urmare, ambii agenți sunt soluții de tratament aplicabil. DDAVP (desmopresina) determină eliberarea anumitor factori și a factorului von Willebrand din ficat și celulele endoteliale. Aceasta poate fi utilă pacienților cu hemofilie ușoară. Factorul VIII recombinat sau purificat (Humate P) este recomandat pacienților cu sângerări mai severe. Tratamentul poate dura până la câteva săptămâni, cu nivelurile factorului VIII menținute la 50%, pentru sângerări

Scanned with OKEN Scanner

postchirurgicale sau severe. Plasmafereza nu are niciun rol în tratamentul pacienților cu hemofilie tip A.

125. Răspunsul este C.

(Cap. 39) Anticoagulanții lupici (AL) duc la prelungirea timpului de coagulare, prin legarea la fosfolipide. Deși de cele mai multe ori se găsesc la pacienții cu lupus eritematos sistemic, se pot dezvolta și la persoane normale. Diagnosticul este mai întâi sugerat de prelungirea testelor de coagulare. Dacă nu se corectează prin incubarea cu plasmă normală, se confirmă prezența unui inhibitor circulant. Contrar numelui, pacienții cu activitate AL au o hemostază normală și nu sunt predispuși la sângerări. În schimb, prezintă risc de trombembolism arterial sau venos. Pacienții cu antecedente de avorturi spontane recurente sau tromboză ar trebui să urmeze tratament cu anticoagulanți pentru tot restul vieții. Se poate observa prezența anticoagulanților lupici sau a anticorpilor anticardiolipinici fără istoric de tromboză, deoarece mulți pacienți nu vor dezvolta un eveniment trombotic.

126. Răspunsul este D.

(Cap. 39) Timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa) implică factorii căii de coagulare intrinsecă. Prelungirea lui reflectă ori o deficiență a unuia dintre factorii VIII, IX, XI, XII și alții, sau inhibarea activității unuia dintre factori ori componentele testului (fosfolipide). În situația aceasta, se realizează un „test mixt", în care se combină plasma pacientului cu plasmă concentrată. Corecția TTPa reflectă un deficit al factorilor ce sunt înlocuiți cu cei din plasma adăugată. Lipsa corecției lui reflectă prezența unui factor inhibitor sau a unui inhibitor fosfolipidic. Cauze frecvente ale eșecului corecției includ prezența heparinei în probă, inhibitori de factori (cel mai des inhibitorul factorului VIII) și prezența anticorpilor antifosfolipidici. Factorul VII este implicat în calea extrinsecă a coagulării. Inhibarea factorului VII determină prelungirea timpului de protrombină.

127. Răspunsul este D.

(Cap. 39) Pacientul se prezintă cu sângerare semnificativă gastrointestinală (GI) superioară, cu timp de protrombină (TP) prelungit. Hemofilia nu trebuie să cauzeze TP prelungit. Acesta și prezența ascitei cresc posibilitatea bolii hepatice și a cirozei. Contaminarea produselor sangvine în anii 1970-1980 a condus la transmiterea extinsă a HIV și virusului hepatitic C (VHC) în populația hemofilică ce a primit transfuzii cu factor. Este estimat că în 2006, peste 80% din pacienții hemofilici mai cu vârsta de peste 20 de ani au fost infectați cu VHC. Pașii de inactivare virală au fost introduși în 1980, iar factorii VIII și IX recombinați au fost produși prima oară în anii 1990. VHC este cauza principală de morbiditate și cauza secundară de deces la pacienții expuși la concentrate de factori mai vechi. Pacienții dezvoltă ciroză și complicații care includ ascite și sângerări variceale. Boala hepatică în stadiu terminal care necesită transplant hepatic este curativă pentru ciroză și hemofilie (ficatul produce factor VIII). Hepatita B nu a fost transmisă într-un număr semnificativ la pacienții cu hemofilie. Boala diverticulară sau ulcerul peptic nu explică TP prelungit. Pacienții cu niveluri de factor VIII inadecvat substituit vor dezvolta mai probabil hemartroze decât sângerări GI, iar timpul de tromboplastină parțial activată ușor prelungit face improbabilă aceasta.

128. Răspunsul este E.

(Cap. 39) Diferența dintre coagularea intravasculară diseminată (CID) și boala hepatică severă este provocatoare. Ambele entități se manifestă cu modificări de laborator similare: creșterea produșilor de degradare a fibrinogenului, prelungirea timpului de tromboplastină parțial activată și a timpului de protrombină, anemie și trombocitopenie. Când se suspicionează CID, aceste teste trebuie repetate după 6-8 ore, deoarece anomaliile se pot modifica dramatic la pacienții cu CID severă. În schimb, rezultatele acestor teste nu fluctuează la fel de mult la cei cu boală hepatică severă. Sepsisul bacterian cu hemoculturi pozitive este o cauză frecventă de CID, dar nu este diagnostic.

129. Răspunsul este E.

(Cap. 40) Toate bacteriile, și Gram-negative, și Gram-pozitive, au pereți celulari rigizi, care protejează hiperosmolaritatea intracelulară bacteriană de mediul gazdei. Peptidoglicanul este prezent și la bacteriile Gram-negative, și la cele Gram-pozitive, dar numai cele Gram-negative au membrană externă adițională, la exteriorul peptidoglicanului. Multe antibiotice țintesc sinteza peretelui celular și astfel conduc la inhibarea creșterii sau la moarte celulară. Aceste antibiotice includ bacitracina, glicopeptidele precum vancomicina și antibioticele β-lactamice. Macrolidele, precum azitromicina, lincozamidele (clindamicina), linezolidul, cloramfenicolul, aminoglicozidele (ca tobramicina), mupirocina și tetraciclina inhibă sinteza proteică. Sulfonamidele și trimetoprimul întrerup metabolismul celular. Rifampicina și metronidazolul alterează sinteza de acid nucleic. Chinolonele, ca ciprofloxacina, și novobiocina inhibă sinteza de ADN. În sfârșit, polimixinele, gramicidul și daptomicina întrerup membrana celulară.

130. Răspunsul este B.

(Cap. 40) Pacientul prezintă dovada infecției țesuturilor moi cu *Staphilococcus aureus* rezistent la meticilină, la care terapia cu clindamicină a eșuat. Linezolid este o alegere adecvată pentru acoperirea antibiotică în această situație. Dezvoltarea consecutivă a simptomelor neurologice, inclusiv delirul de agitație, dovada instabilității autonome cuplată cu tremor, rigiditatea musculară, hiperreflexia și clonusul, sugerează sindromul serotoninic. Deoarece linezolidul este un inhibitor de monoaminoxidază,

Scanned with OKEN Scanner

interacționează cu inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei și poate cauza sindrom serotoninic. Alți triggeri potențiali includ alimentele bogate în tiramină și simpatomimetice precum fenilpropanolamina. Alte combinații medicamentoase din variantele de răspuns nu sunt descrise a fi asociate cu sindromul serotoninic.

131. Răspunsul este A.

(Cap. 41) Comparativ cu numărul mare de terapii antimicrobiene direcționate împotriva bacteriilor, terapiile antivirale au fost mai puține, iar progresele în domeniu au fost mult mai lente. Totuși, în ultimii ani, a fost introdus un număr mare de medicații antivirale și este în general important să fim familiarizați cu efectele lor adverse. Aciclovirul și valaciclovirul sunt cel mai frecvent utilizate pentru tratamentul virusurilor herpes simplex I și II, precum și pentru virusul varicelo-zosterian. Aciclovirul este în general un medicament bine tolerat, dar poate cristaliza în rinichi, conducând la insuficiență renală acută dacă pacientul nu este hidratat corespunzător. Valaciclovirul este un ester al aciclovirului care ameliorează semnificativ biodisponibilitatea medicamentului. Este, de asemenea, bine tolerat, dar a fost asociat cu purpură trombocitopenică trombotică sau sindrom hemolitic-uremic când se utilizează doze mari. Ganciclovirul și foscarnetul sunt medicații folosite pentru tratamentul infecției cu citomegalovirus (CMV). Ganciclovirul este în primul rând administrat intravenos, deoarece biodisponibilitatea orală este mai mică de 10%. Ganciclovirul este asociat cu supresia măduvei osoase și poate cauza disfuncție renală. Foscarnet este folosit pentru infecțiile cu CMV rezistente la ganciclovir. Afectarea renală apare frecvent la administrarea sa și cauzează hipokalemie, hipocalcemie și hipomagnezemie. Astfel, monitorizarea atentă a electroliților și a funcției renale se justifică la folosirea foscarnetului. Amantadina este o medicație antivirală folosită pentru tratamentul gripei A. S-a demonstrat că are o varietate de efecte asupra sistemului nervos central (SNC), inclusiv amețeală, anxietate, insomnie și dificultăți de concetrare. Deși inițial folosită ca medicament antiviral, efectele asupra SNC ale amantadinei au condus la utilizarea sa în boala Parkinson. Interferonii sunt un grup de citokine produse endogen ca răspuns la o varietate de patogeni, inclusiv virusuri și bacterii. Din punct de vedere terapeutic, interferonii au fost studiați intens în tratamentul pacienților cu hepatite cronice B și C. Interferonii conduc la efecte sistemice ale gazdei, inclusiv simptome de sindrom viral (febră, frisoane, oboseală, mialgii), precum și leucopenie.

132. Răspunsul este D.

(Cap. 42) Clasificarea infecțiilor fungice se bazează tipic pe localizarea anatomică a infecției și epidemiologia microorganismului. Suplimentar, este important să se știe caracteristicile descriptive ale fungilor în cultură, deorece această informație poate fi utilă clinic. Micozele endemice (ex. coccidioidomicoza, blasmomicoza) sunt infecții cauzate de fungii care nu fac parte tipic din flora microbiană umană. Micozele oportuniste (ex. *Candida, Aspergillus*) sunt infecții cauzate de fungi care în mod obișnuit sunt parte din flora microbiană umană. Levurile *(Candida, Cryptococcus)* sunt observate microscopic ca celule singure sau microorganisme rotunde. Mucegaiurile *(Aspergillus, Rhizopus)* cresc ca forme filamentoase (hife) la temperatura camerei și în țesuturi. *Dimorf* este termenul ce descrie fungii care există ca levuri sau structuri sferice mari în țesuturi, dar în forme filamentoase în mediu. Blastomicoza, histoplasmoza, paracoccidioidomicoza, coccidioidomicoza și sporotricoza sunt tipic dimorfe. *Candida* poate exista ca levură sau formă filamentoasă în țesutul infectat, cu excepția *Candida glabrata*, care există doar ca levură în țesutul infectat.

133. Răspunsul este A.

(Cap. 42) Antifungicele azoli (fluconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) au formulări orale. Azolii inhibă sinteza ergosterolului în peretele celulei fungice. Comparativ cu amfotericina B, sunt considerate fungistatice, dar nu determină toxicitate renală semnificativă. Fluconazol este eficient pentru *Candida albicans* și coccidioidomicoză. Voriconazol are spectru mai larg împotriva *Candida* spp., inclusiv *Candida glabrata* și *Candida krusei*. Itraconazol este medicamentul de elecție pentru histoplasmoza ușoară-moderată și blastomicoză. Posaconazol este aprobat la pacienții imunocompromiși ca profilaxie împotriva infecțiilor cu *Candida* și *Aspergillus*. Studii ale posaconazolului au sugerat eficacitate pentru zigomicoză, infecțiile cu *Aspergillus* și criptococice. Are, de asemenea, activitate împotriva *Candida* rezistente la fluconazol. Echinocandinele (caspofungin, anidulafungin, micafungin) au doar formulări intravenoase în acest moment. Ele sunt considerate fungicide pentru *Candida* și fungistatice pentru *Aspergillus*. Griseofulvina este un medicament oral folosit istoric în primul rând pentru impetigo. Terbinafina este mai eficientă decât griseofulvina împotriva impetigo și onicomicozei.

134. Răspunsul este D.

(Cap. 42) Toți pacienții cu fungemie cu *Candida* ar trebui tratați cu antifungice sistemice. S-a demonstrat că fluconazol este un agent eficient pentru candidemie cu echivalență la amfotericină și caspofungin. Variconazol este, de asemenea, activ împotriva *Candida albicans*, dar are multe interacțiuni medicamentoase care îl fac mai puțin dorit împotriva acestui patogen. Totuși, are activitate mai largă împotriva *Candida* spp., inclusiv *Candida glabrata* și *Candida krusei*. Nu au fost raportate încă studii ale posaconazolului pentru candidemie. Echinocandinele, incluzând micafungin și caspofungin, au activitate extinsă, sunt fungicide împotriva *Candida* spp. și au toxicitate scăzută. Ele se numără printre cei mai siguri agenți antifungici.

Scanned with OKEN Scanner

135. Răspunsul este B.

(Cap. 42) Diagnosticul definitiv al unei infecții fungice invazive are nevoie, în general, de o demonstrație histologică a invaziei fungice a țesutului, împreună cu o reacție inflamatorie. Totuși, fixarea complementului seric de *Coccidioides*, antigenul criptococic în ser și LCR, și antigenul *Histoplasma* în urină/ser sunt teste cu caracteristici de performanță bună, care ocazional permit diagnosticul prezumtiv înainte ca secțiunile țesutului patologic să poată fi examinate sau culturile sangvine sau tisulare să se dovedească pozitive. Testul serologic pentru galactomanan este aprobat pentru diagnosticul infecției cu *Aspergillus*. Totuși, la aceste teste, pot apărea rezultate fals-negative. Mai multe teste seriate pot scădea incidența rezultatelor fals-negative. Nu există niciun test urinar sau serologic pentru blastomicoză.

136 și 137. Răspunsurile sunt E, respectiv C.

(Cap. 43) Acest scenariu clinic descrie o persoană cu sindrom de venă cavă superioară (SVCS), o urgență oncologică. 85% din cazurile de SVCS sunt cauzate de cancer pulmonar fie cu celule mici, fie cu celule scuamoase. Alte cauze ale SVCS includ limfom, anevrism aortic, tireomegalie, mediastinită fibrozantă, tromboză, histoplasmoză și sindrom Behçet. Prezentarea clinică tipică este cu dispnee, tuse și tumefacție facială și a gâtului. Simptomele se agravează când persoana stă întinsă sau se apleacă în față. Pe măsură ce tumefacția progresează, poate duce la edem lingual și laringian, cu disfonie și disfagie. Alte simptome pot include cefalee, congestie nazală, durere, vertij și sincopă. În cazuri rare, pot apărea convulsii din cauza edemului cerebral, deși acesta este mai frecvent asociat cu metastazele cerebrale. La examinarea fizică, frecvent e observată dilatarea venelor gâtului, cu colateralizare pe peretele toracic anterior. Există, de asemenea, edem facial și al extremităților superioare, asociat cu cianoză. Diagnosticul de SVCS este unul clinic. La aproximativ 25% din cazuri, se observă, mai ales pe dreapta, revărsat pleural. CT toracică ar demonstra contrast scăzut sau absent în venele centrale, cu circulație colaterală proeminentă, și ar ajuta la elucidarea cazului. Cel mai probabil ar fi adenopatie mediastinală sau o tumoră centrală mare ce obstrucționează fluxul venos. Tratamentul imediat al SVCS include oxigen, ridicarea capului patului și administrarea de diuretice, în combinație cu dietă hiposodată. Numai tratamentul conservator oferă deseori ameliorare adecvată a simptomelor și permite determinarea cauzei ce stă la baza obstrucției. În acest caz, aceasta ar include confirmarea histologică a tipului de celule tumorale, pentru un tratament mai precis. Radioterapia este cea mai frecventă modalitate de tratament și poate fi utilizată într-o situație urgentă, dacă tratamentul conservator nu oferă ameliorare pacientului.

138. Răspunsul este A.

(Cap. 43) Acest pacient se prezintă cu simptome de compresie a măduvei spinării, în situația de cancer la sân, stadiu IV cunoscut. Reprezintă o urgență oncologică deoarece numai 10% din pacienții cu paraplegie își recapătă abilitatea de a merge. Cel mai frecvent, pacienții dezvoltă simptome de durere de spate localizată și sensibilitate cu zile sau chiar luni înainte de dezvoltarea paraplegiei. Durerea este agravată de mișcare, tuse sau strănut. În constrast cu durerea radiculară, durerea legată de metastaze ale măduvei spinării este agravată în clinostatism. Pacienții care se prezintă numai cu durere de spate ar trebui examinați atent pentru a se încerca localizarea leziunii înaintea dezvoltării simptomelor neurologice mult mai severe. La acest pacient cu paraplegie, există un nivel precis la care senzația este diminuată; acesta este, de obicei, situat cu una-două vertebre sub locul compresiei. Alte manifestări includ spasticitate, slăbiciune și accentuarea reflexelor tendinoase profunde. La cei cu disfuncție autonomă, apare incontinența intestinală și urinară, cu scăderea tonusului sfincterului anal, absența constricției anale și reflexelor bulbocavernoase și distensia vezicii urinare. Cel mai important pas inițial este administrarea unei doze mari de corticosteroizi *i.v.*, pentru minimizarea tumefacției asociate din jurul leziunii și prevenirea paraplegiei, în timp ce se permite evaluare ulterioară și tratament. Ar trebui efectuată IRM completă a măduvei spinării, pentru evaluarea altor boli metastatice care ar necesita terapie. Deși IRM cerebrală poate fi indicată în viitor pentru evaluarea metastazelor cerebrale, nu este necesară în evaluarea inițială deoarece natura bilaterală a simptomelor pacientei și nivelul senzorial indică în mod clar măduva spinării ca loc al leziunii. După efectuarea IRM, poate fi făcut un plan de tratament definitiv. Cel mai frecvent, este folosită radioterapia cu sau fără decompresie chirurgicală.

139 și 140. Răspunsurile sunt B, respectiv E.

(Cap. 43) Sindromul de liză tumorală apare cel mai frecvent la persoanele supuse chimioterapiei pentru afecțiuni maligne ce proliferează rapid, incluzând leucemii acute și limfom Burkitt. În cazuri rare, poate fi observat un limfom cronic sau tumori solide. Deoarece agenții chimioterapeutici acționează asupra acestor celule, există liză tumorală masivă ce are ca rezultat eliberarea ionilor și acizilor nucleici intracelulari. Aceasta duce la un sindrom metabolic caracteristic de hiperuricemie, hiperfosfatemie, hiperkalemie și hipocalcemie. Leziunea renală acută este frecventă și poate duce la insuficiență renală, necesitând hemodializă dacă acidul uric se cristalizează în tubii renali. Acidoza lactică și deshidratarea cresc riscul de leziune renală acută. Hiperfosfatemia se produce din cauza eliberării ionilor fosfat intracelulari și cauzează reducerea reciprocă a calcemiei. Hipocalcemia poate fi profundă, ducând la iritabilitate neuromusculară și tetanie. Hiperkalemia poate deveni rapid un factor ce pune viața în pericol și poate determina aritmie ventriculară.

Știind caracteristicile sindromului de liză tumorală, se poate încerca prevenirea apariției complicațiilor cunoscute. Este importantă monitorizarea frecventă a

Scanned with OKEN Scanner

electroliților serici pe parcursul tratamentului. Testele de laborator ar trebui efectuate nu mai puțin de trei ori pe zi, dar monitorizarea mai frecventă este deseori necesară. Alopurinolul ar trebui administrat profilactic în doze mari. Dacă alopurinolul nu reușește să controleze acidul uric la mai puțin de 8 mg/dL, poate fi adăugată rasburicaza, urat-oxidaza recombinată, în doză de 0,2 mg/kg. Pe parcursul acestei perioade, pacientul ar trebui bine hidratat, cu alcalinizarea urinii la pH mai mare de 7. Aceasta este îndeplinită prin administrarea de ser fiziologic sau soluție salină ½ normală, în doză zilnică de 3000 mL/m^2, cu bicarbonat de sodiu. Hemodializa profilactică nu este efectuată decât dacă există insuficiență renală preexistentă inițierii chimioterapiei.

Scanned with OKEN Scanner

INDEX

Numărul marcat bold al paginii indică startul discuției principale asupra subiectului. Numerele paginii cu „f" sau „t" se referă la figuri, respectiv tabele.

11-dezoxicortisteron, 390
11β-hidroxilază, 390–391
α_1-antitripsină,
  deficit de, 187
  descrierea, 173
β-agoniști, 193
β_2-agoniști, 77,78, 397
  astmul fragil, 83
  căile aeriene și, 77, 77t
  efecte secundare, 77
  mod de acțiune, 77
β_2-agoniștii cu durată de acțiune lungă (LABA), 77–78, 81–82
β_2-agoniștii cu durată de acțiune scurtă (SABA), 77–78, 81
β-blocadă, 317
β-blocante, 320, 327, 337, 339, 361
β-lactamaze, 433
β-lactamazele cu spectru extins (ESBL), 433
β-receptorii, 73

A. fumigatus, 90, 92
A/H1N1 tulpini virale, 149
A/H5N1. *Vezi* Virusurile gripale aviare
Abcese, 439
Abcesul pulmonar
  antibioticele pentru, 177–178
  chirurgia pentru, 177
  clasificarea, 176
  clindamicina pentru, 176
  definiția, 175
  diagnosticul, 176–177
  etiologie, 176
  manifestările clinice ale, 176
  patogenii microbieni asociați cu, 176t
  polimicrobian, 521, 549
  putrid, 176
  Staphilococcus aureus, 177
  tomografia computerizată toracică a, 177f
  tratamentul, 177–178, 521, 549
Abcesul rece, 131
„ABC-ul resuscitării"
  și șocul traumatic, 271
ABP. *Vezi* aspergiloza bronhopulmonară
ABPA. *Vezi* Aspergiloza bronhopulmonară alergică
Abulie, 341
Acarieni, 66–67, 68
Accentuare tardivă, 325
Accesul la dializă, 370- 371
Accidentul vascular cerebral (AVC), 254, 348
Accidentul vascular cerebral ischemic acut, 254, 354
Acetaminofen, 404, 481
  astmul și, 69,
  gripa 155
Acetazolamida
  alcaloza metabolică, 410
  ASC și, 236
Acetest, 405
Acetilarea histonei, 83
Aciclovir topic, 458
Aciclovir, **475**, 458, 534, 569
Acid periodic-reactiv Schiff (coloratia) (PAS), 466, 553
Acidemia piroglutamică, 404
Acidemie, și chemoreceptori, 7
Acidoza **400**,
  hipercloremică, 407
  metabolică. *Vezi* Acidoza metabolică
  respiratorie, 410, 412
Acidoza cu acid D-lactic, 404
Acidoza cu acid lactic, 248
  abordarea pacientului, 404
  tratament, 409
Acidoza hipercloremică, 403, 406–407
Acidoza indusă de metanol, 406
Acidoza indusă de toxine, 405
Acidoza indusă medicamentos, 405
Acidoza lactică, 479
Acidoza metabolică cu decalaj anionic mare, **404**
  abordarea pacientului, 404
  acidoza lactică și, 404
  cauze, 403t
Acidoza metabolică cu decalaj anionic, 403t
Acidoza metabolică hipercloremică, 406
Acidoza respiratorie cronică, 229
Acidoza respiratorie, **410**, 412
Acidoza uremică, 407
  Substituția orală cu baze și, 406
Acidoză indusă de etilenglicol, 406
Acidoză metabolică fără decalaj anionic, 392, 407
Acidoză metabolică, **403**
  decalajul anionic mare, 403t
  decalajul non-anionic, 407, 407t
  expansiunea volumului lichidelor extracelulare și, 410
  hiperaldosteronismul și, 410
  hipertensiunea și, 410
  tratament, 403–404
Acidul aminocaproic (EACA), 417
Acidul para-aminosalicilic (PAS), 137–138
Acidul undecilenic, 468
Acidul ursodezoxicolic, boala colestatică hepatică și, 184
Acinetobacter spp., 118
Acrilonitril, 102
Acrocianoză, 281
ACTH. *Vezi* Hormonul adenocorticotrop
Actinomycetes termofile, 100
Activatorul plasminogenului tisular (tPA). 254, 329–330
Activitate aditivă, 440
Activitate alfa, pe EEG, 347
Activitate sinergică, 440
Activitatea electrică fără puls (AEFP), 304, 309
Acuzele prodromale, 308
ADA. *Vezi* Adenozin dezaminaza
ADAMTS13, 482
Adefovir dipivoxil, 462
Adenoame care produc aldosteron, 391
Adenozin dezaminaza (ADA), 130
Adenozin trifosfat (ATP),
  hipoxia și, 21,
  șocul și, 264
Adenozină, 264
Adeziunea plachetară, 318f
ADN
  analize, 182
  în proba de spută, 41
  vaccinare, 80
  virusuri, 166
ADN viral, 458
ADNaza umană recombinată, 183
AEFP. *Vezi* Activitatea electrică fără puls

Scanned with OKEN Scanner

indicațiile pentru, 256
modificarea presiunii pulsului în timpul, 247f
modurile de, 257-260, 259t, 527, 558
neinvazivă, 257t
pacientul cu, îngrijirea, 249-250
pneumonia și, 115
poziționare în clinostatism cu fața în jos în timpul, 260
prelungită, 262
principiile, 257
susținerea în timpul, 261, 528, 558
tipuri, 256
Ventilația nocturnă cu presiune nazală pozitivă, ASC și, 236
Ventilația nocturnă neinvazivă cu presiune pozitivă, 229
Ventilația noninvazivă (VNI), 249, 256-257, 360, 527, 557-558
Ventilația obligatoriu intermitentă sincronizată (VOIS), 258, 262, 527, 558
Ventilația oscilatorie cu frecvență crescută (VOFC), 260
Ventilația parțial lichidă (VPL), 260, 292
Ventilația spațiului mort total, 31
Ventilația, 26
adecvarea, 30
astmul sever acut și, 81
efectele fibrozei pulmonare idiopatice asupra, 34
efectele obezității asupra, 34-35
intervenții utilizate cu, 261
măsurători, 31-33
restricții în, 34-35
strategii neconvenționale, 260
Ventilație de asistare ventilatorie ajustată neural, 260
Ventilație fără presiune pozitivă, 250
Ventilație nonnvazivă cu presiune pozitivă (VNIPP), 552, 556
Ventilație obligatoriu intermitentă, 258
Ventriculul drept, normal, 45f
Ventriculul stâng, 45f
VER. *Vezi* Volumul expirator de rezervă
Verapamil, 337, 365
Vertebroplastia percutanată, 475
Veruci genitale, 463
VFC. *Vezi* Ventilația cu frecvență crescută
VHB rezistent la lamivudină, 462
VHS rezistent la aciclovir, 461
VHS. *Vezi* Virusul herpes simplex
Vidarabină, 461
Virusul Epstein-Barr (VEB), 458
Virusul gripal
complicații extrapulmonare în, 152-153
morbiditate asociată, 150
mortalitate asociată, 150
Virusul gripal A, 147, 147f, 455-456, 456
amantadina și, 456
epidemii de,
epidemiologie, 148-150
inițierea și terminarea, 149
rimantadină, 456
subtipul antigenic de, 148t
variația antigenică a,
epidemiologie, 148
Virusul gripal B, 147, 149-150, 455-456
Virusul gripal C, 147, 149-150
Virusul hepatitic B, 460
medicamente pentru, 462-463
transplantul pulmonar și, 237
Virusul herpes simplex (VHS), 460
keratita, 461
medicamentele antivirale împotriva, 457-461
tipul I și tipul II, aciclovir pentru, 457-458
Virusul herpes simplex uman (VHSU), 458-459
Virusul paragripal, 157, **164**, 518, 546
constatări de laborator și diagnostic, 165
epidemiologia, 164-165
patogeneza și manifestări clinice, 165
tratamentul, 165
Virusul sincițial respirator (VSR), 67, 107, 157, 518, 547
ribavirina pentru, 457
Virusul varicelo-zosterian (VVZ), 152, 458, 460
Virusuri, 157, 450
Virusurile de grup A,162
Virusurile de grup B, 162
Virusurile gripale A/H3N2.456
Virusurile gripale aviare (A/H5N1), 148-149
cu pneumonie, 153
epidemiologie, 148-149
Virusurile H1N1, 148-149
Virusurile hepatitice, 462-463
Virusurile respiratorii, 107, 157, 158t, 518, 546
Vitamina B_6, 138
Vitamina E, 182
Vitamina K
ciclu, 420, 420- 421
deficit, 423-424
Plămânii cu FC și, 182-183
Vitamine, 498t
Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), 87, 325
VLEC. *Vezi* Volumul lichidului extracelular
VNI. *Vezi* Ventilația noninvazivă
VOFC. *Vezi* Ventilația oscilatorie cu frecvență crescută
VOIS. *Vezi* Ventilația obligatoriu intermitentă sincronizată
Volum(e) pulmonar(e), 27, 31-32
BPI și, 202
evaluarea, 10
pulberi minerale, 96
Volumul AVC, 265
Volumul de repaus, 27
Volumul expirator de rezervă (VER), 32
Volumul expirator forțat (VEF), 75, 539
Volumul expirator forțat în 1 secundă (VEMS), 33, 537, 539
BPOC și, 185, 188f, 188- 189
fumătorii și, 185-187, 186f
Volumul lichidului exracelular (VLEC), 376, 408
Volutraumatismul indus de ventilator, 249
Voma, 362, 408. 455
obstrucția intestinală și, 472
Voriconazol, 467
VPL. *Vezi* Ventilația parțial lichidă
VRE. *Vezi* Enterococii rezistenți la vancomicină
VRI. *Vezi* Ventilația cu raport inspirație-expirație invers
VSP. *Vezi* Ventilația cu susținerea presiunii
VSRU. *Vezi* Infecția cu virus sincițial respirator uman
VVZ rezistent la aciclovir, 461
VVZ. *Vezi* Virusul varicela-zoster

Warfarina, 217-218, 333, 340, 525, 555
Wheezing, 4, 12
Wuchereria bancrofti, 90

Zanamivir, 114, 455-456, 547
gripa și, 153-154, 154t, 155
rezistența la, 456
Zgomotele cardiace, 323
Zgomotele respiratorii bronșice, 4

Scanned with OKEN Scanner

HARRISON PNEUMOLOGIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ

Harrison – Pneumologie și Terapie intensivă este o excelentă compilație a capitolelor de pneumologie și terapie intensivă din *Harrisson's Principles of Internal Medicine*, ediția a 18-a, ce oferă, cu rigoarea științifică și autoritatea binecunoscută, cele mai recente cunoștințe în domeniu. Scopul nostru a fost aducerea informației într-o formă mai compactă și mai ușor utilizabilă de cititori. Deoarece subiectele sunt mai concentrate, a fost posibil să extindem prezentarea materialului prin augmentarea textului și a tabelelor. Am inclus, de asemenea, secțiunea „Recapitulare și autoevaluare", cu întrebări și răspunsuri care îndeamnă la reflecție și oferă elemente suplimentare de învățare.

Cuprinde:

- 43 de capitole cu subiectele esențiale privind pneumologia și terapia intensivă: afecțiunile și tulburările respiratorii, abordarea generală a pacientului în stare critică, afecțiuni și sindroame critice frecvente și tulburări ce complică bolile critice și managementul lor.
- Secțiunea introductivă *Diagnosticul tulburărilor respiratorii,* ce oferă o prezentare generală completă, sistematică.
- Integrarea fiziopatologiei cu managementul clinic.
- 140 de întrebări și răspunsuri pentru autoevaluare.
- O *Anexă* utilă cu valori de laborator de importanță clinică.

Această carte nu este destinată doar medicilor în formare, ci și studenților medicinești, clinicienilor practicieni și altor profesioniști din asistența medicală care caută să-și actualizeze cunoștințele din acest domeniu ce avansează rapid.

www.all.ro
ISBN 978-606-587-350-6
9 786065 873506

Scanned with OKEN Scanner